Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Stoffwechseluntersuchung über den Citratcyclus und den Elektrolyt-Haushalt in einem Kalium-Magnesium-Aspartat-ACD-Stabilisator mit Histidinzusatz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ute Groß
aus Ettlingen

1983

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Stoffwechseluntersuchung über den Citratcyclus und den Elektrolyt-Haushalt in einem Kalium-Magnesium-Aspartat-ACD-Stabilisator mit Histidinzusatz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ute Groß
aus Ettlingen

1983

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller
2. Berichterstatter:	Professor Dr. V. Hempel

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

An dieser Stelle danke ich recht herzlich Herrn Prof. Dr. Heller für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung während der Bearbeitung.

Dem Labor Heller, insbesondere Frau Schwerdtfeger und Frau Laube, danke ich für die Unterstützung während des experimentellen Teils der Arbeit.

Vielen Dank auch an Herrn Dr. Schenzle vom Institut für Biometrie und besonders an Frau Pietsch vom Institut für Datenverarbeitung und Dokumentation der Universität Tübingen für ihre geduldige Beratung und statistische Auswerung.

Ferner bedanke ich mich bei Frau Knaus für deren produktive Zusammenarbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I	Einleitung	
1.1	Problematik der Blutkonservierung im ACD-Stabilisator	1
1.2	Kalium-Magnesium-Aspartat	2
1.3	Histidin	3
1.4	Fragestellung	5
II	Methodik	
2.1	Allgemeine Methodik	
	Stabilisatorenzusammensetzung	7
	Gewinnung und Lagerung des Konservenblutes	9
	Probennahme	9
	Parameter	9
2.2	Spezielle Methodik	
	Pyruvat	11
	Lactat	13
	Blutwerte	15
	Osmolarität	16
	pH	17
	Natrium, Kalium, Chlorid	18
	Zink, Kupfer	19
	Citrat	20
	Isocitrat	24
	α- Ketoglutarat	25
	Fumarat, Malat	27
III	Statistik	
3.1	Testbeschreibung	30
3.2	Problematik des Lactatvergleichs (Umrechnung)	32
IV	Ergebnisse	
4.1	Pyruvat	33
4.2	Lactat	37
4.3	Citrat	40
4.4	Isocitrat	41

		Seite
4.5	α-Ketoglutarat	41
4.6	Fumarat	45
4.7	Malat	46
4.8	pH	48
4.9	Osmolarität	51
4.10	Erythrozyten	54
4.11	mittleres korpuskuläres Volumen	55
4.12	Hämatokrit	56
4.13	Hämoglobin	58
4.14	Leukozyten	59
4.15	Natrium	60
4.16	Kalium	62
4.17	Chlorid	63
4.18	Zink	64
4.19	Kupfer	65
V	Diskussion	
5.1	Pyruvat, Lactat	67
5.2	Parameter des Citratcyclus	70
	Citrat, Isocitrat, α-Ketoglutarat	74
	Malat, Fumarat	75
5.3	pH	78
5.4	Osmolarität	81
5.5	Erythrozyten	82
5.6	mittleres korpuskuläres Volumen	85
5.7	Hämoglobin, Hämatokrit	85
5.8	Leukozyten	86
5.9	Kationen: Natrium, Kalium	87
5.10	Anionen: Chlorid	89
5.11	Spurenelement: Zink	90
5.12	Spurenelement: Kupfer	92
VI	Zusammenfassung	94
VII	Tabellarischer Anhang	96
VIII	Literaturverzeichnis	119

I EINLEITUNG

1.1 Problematik der Blutkonservierung im ACD-Stabilisator

Seit der Beschreibung der Blutgruppen durch Landsteiner war die Möglichkeit gegeben, Bluttransfusionen auch in größerem Maßstab durchzuführen. Dies führte zur Entwicklung der Blutkonservierung, da jetzt Blut in großen Mengen zur Verfügung stehen mußte.
Der nach Vorschlag von Rous und Turner um 1919 entwickelte Citrat-Glucose-Stabilisator wird heute noch in modifizierter Form als ACD-Stabilisator verwendet (85).

Nun kann Blut im ACD-Stabilisator wie auch in anderen Konservierungsmitteln nur begrenzt gelagert werden. Es kommt in der Konserve zu Stoffwechselveränderungen, die sich letztlich negativ auf die in der Konserve enthaltenen Zellen auswirken, so daß nur ein Teil davon nach der Transfusion in der Lage ist, den Sauerstofftransport zu übernehmen, während die restlichen Zellen zugrunde gehen. Der nach 24 Stunden nach der Transfusion noch erhaltene Anteil an Erythrozyten soll 70% betragen (34,81). Liegt er darunter, so besteht die Gefahr der Hyperbilirubinämie, womit der therapeutische Effekt in Frage gestellt wäre. Damit ist die Lagerungsdauer von ACD-Konserven bei 4°C Lagerunstemperatur auf 21 Tage beschränkt (34,81).

Die systematische Erforschung des Erythrozytenstoffwechsels und ihrer Alterung unter Konservierungsbedingungen, die sich wesentlich von der in vivo unterscheidet (23,50,68), ermöglichte es, die Stabilisatorenlösung durch entsprechende Zusätze so zu verändern, daß der sogenannte Konservierunsschaden gering blieb und damit die Lagerungsdauer erhöht werden konnte.
Da über den ACD-Stabilisator und insbesondere über die

Nukleotidzusätze genügend Literatur vorhanden ist, beschränke ich mich im folgenden auf die Erläuterung der von uns verwendeten Zusätze, nämlich K-Mg-Aspartat und Histidin.

1.2 K-Mg-Aspartat

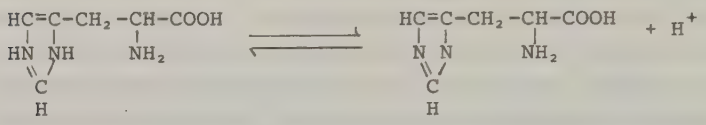
Die günstige Beeinflussung des postoperativen Stoffwechsels durch Infusionen mit K-Mg-Aspartat führte zur Annahme, K-Mg-Aspartat könne auch den Stoffwechsel und insbesondere den Elektrolythaushalt von Erythrozyten unter Konservierungsbedingungen stabilisieren.
Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, daß Aspartate besonders nach schweren Traumen, Schock oder anderen Zuständen mit Verlust intrazellulärer Kationen in der Lage sind, eine rasche restaurierende Wirkung auszuüben und das nicht nur im Sinne der Elektrolytäquilibrierung sondern auch in Richtung geschädigter Stoffwechselmechanismen, vor allem im Bereich der anorganischen Phosphate (38,55).
Asparaginsäure bildet mit Kationen wie Kalium-, Magnesium-, Zink- u. Kupferionen Chelatkomplexe. Dabei ist die Stabilitätskonstante für Magnesium am geringsten (42,69). Da es eine hohe Affinität zum Intrazellulärraum besitzt, wird es als Elektrolytschlepper für diese Ionen benutzt (32,55). Dabei ist die Aufnahme des Aspartats in die Zelle ein aktiver Transport, der durch den Natrium/ Kalium-Gradienten gefördert wird (55,72). Bei Störung der Membran-ATPase, die diesen Gradienten aufrecht erhält, muß auch die Aufnahme des Aspartats gestört sein (72). Offensichtlich bleibt aber K-Mg-Aspartat auch dann noch in der Zelle, wenn deren Zellmembran geschädigt ist (55).
Die so in die Zelle aufgenommenen Ionen wirken aktivierend auf die Glycolyse und den Citratcyclus. Aspartat selbst fördert den Umsatz im Citratcyclus, indem es

genügend Oxalacetat, zu dem es abgebaut wird, bereitstellt (22,55).
Ausgehend von diesen Erkenntnissen erhoffte man sich eine Verbesserung des Erythrozytenstoffwechsels und deren Elektrolythaushalts durch Zusatz von K-Mg-Aspartat zum ACD-Stabilisator.
Schaible (77) fand aber ein schlechteres Stoffwechselverhalten in ACD-Konserven unter Zusatz von 20%iger Mg-Aspartat-Lösung. Er vermutete, daß aufgrund der Lagerungstemperatur und des niedrigen pH-Wertes in den Konserven sich die eingeschleusten Ionen, die nur innerhalb der ersten 24 Stunden in die Zellen gelangten, gar nicht als Enzymaktivatoren auswirken konnten. Kläger (40) fand bei der gleichen Untersuchung zwar eine erhöhte Glycolyserate, aber auch eine schlechtere Sauerstofftransportfunktion der Erythrozyten. Beide Autoren kamen zum Schluß, daß in dieser Zusammensetzung der Zusatz von Mg-Aspartat zum ACD-Stabilisator keine Verbesserung darstellte.

1.3 Histidin

Histidin ist eine basische Aminosäure, die physiologischerweise im menschlichen Organismus vorkommt. Bergmeyer (2) gibt 1,29 mg/100 ml als Mittelwert der im Plasma enthaltenen Histidinkonzentration an.
Auch Histidin bildet mit Kalium-, Magnesium-, Zink- u. Kupferionen Chelatkomplexe, deren Stabilitätskonstanten höher als die entsprechenden für Aspartat liegen (42,69). Ebenfalls kommt Histidin in den Zellen in höherer Konzentration vor als extrazellulär.
Histidin ist Bestandteil der Globinkomponente des Hämoglobins. Das Eisen im Hämoglobin ist unter anderem über den Imidazolstickstoff im Histidinmolekül mit der Proteinkomponente verbunden. Der pK-Wert des Imidazolstickstoffs beträgt bei O_2freiem Hb 8,25 - bei HbO_2 6,95.

Dadurch erklärt sich der wechselnde Säurecharakter des Hämoglobins in Abhängigkeit von der O_2-Beladung (8).
Von Bedeutung ist das Vorkommen des Histidins im katalytischen Zentrum vieler Enzyme, z.B. der Succinyl-Co-Syntethase und der Glucose-6-Phosphtase (49). Als katalytisch wirksame Seitengruppe wirkt der Imidazolring des Histidins, der je nach Ladungszustand als nucleophile oder electrophile Funktion katalytisch wirksam wird (49).
Dieser schwach basische Imidazolring ist auch für die Pufferfunktion des Histidins verantwortlich:



Bei pH 6,0 sind mehr als 50% des Histidinmoleküls protoniert und damit positiv geladen, bei pH 7,0 dagegen weniger als 10%. Es ist die einzige Aminosäure, deren Seitengruppe einen pK-Wert nahe 7,0 besitzt (49). Florkin (20) gibt den isoelektrischen Punkt des Histidins bei pH 7,6 an, was bedeutet, Daß die Pufferwirkung des Histidins bei pH 7,6 am größten ist.
Histidin zählt zwar zu den essentiellen Aminosäuren, dennoch wird ein Teil im menschlichen Organismus selbst hergestellt (44,66).
Der Abbau erfolgt über Glutamat zu α-Ketoglutarat, das in den Citratcyclus eingeschleust werden kann (49,66). Im Nebenweg wird ein kleiner Teil zu Hydantoincyclopropionat oxydiert und im Urin ausgeschieden (8,49,66). Wichtig ist auch die Decarboxylierrung zu Histamin (66).
Ein experimentell erzeugter Histidinmangel führt zu einer negativen Stickstoffbilanz und klinisch neben einer Anämie, die nach Kopple (44) aufgrund verringerter Erythropoese und gestörten Eiseneinbaus entsteht, Anorexie, Nausea, Verwirrtheit, Gedächtnisschwäche und Hautver-

änderungen.
Ferner spielt Histidin im Zinkstoffwechsel eine bedeutende Rolle (32). Zink wird am beßten als Zink-Histidin-Komplex resorbiert, transportiert und ausgeschieden (79). Henkin (32) fand heraus, daß unter Histidinzufuhr ein großer Teil des im Plasma zirkulierenden Zinks an Histidin gebunden und somit auch vermehrt ausgeschieden wird. Dieses Phänomen ist konzentrationsabhängig, so daß durch Zufuhr hoher Histidinmengen ein Zinkabfall im Organismus erreicht wird.
Weiter wird durch Zufuhr von Zink-Histidin-Komplexen die Aufnahme des Zink in die Erythrozyten erleichtert (s. K-Mg-Aspartat).

Wie wir gesehen haben, hat Histidin im Stoffwechsel des menschlichen Organismus verschiedene Funktionen.
Für unsere Untersuchung spielt jedoch die Rolle des Histidins als physiologischer Puffer und seine Beziehung zu Zinkionen die entscheidende Rolle.
In der Absicht, die Ansäuerung des konservierten Blutes durch einen Puffer zu verhindern, setzten Foth (21) und Munz (56) erstmals Histidin dem K-Mg-Aspartat-ACD-Stabilisator zu.
Der pH-Wert stieg, jedoch veränderten sich dadurch wiederum andere Stoffwechselparameter, so daß es sinnvoll schien, die Histidinkonzentration zu verringern.

1.4 Fragestellung

Wir untersuchten also Stoffwechselparameter für den Energie-, Kohlenhydrat- u. Elektrolytstoffwechsel der Erythrozyten in einer Stabilisatorenlösung, die sich im wesentlichen von der von Foth (21) und Munz (56) verwendeten Lösung durch ihren niedrigen Gehalt an Histidin unterschied.
Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche Veränderungen im Energie-, Kohlenhydrat-, und Elektrolytstoffwechsel der Erythrozyten laufen bei dieser Stabilisatorenzusammensetzung innerhalb von 21 Tagen ab?

2. Wie verhalten sich diese Ergebnisse im Vergleich zu denen von Foth (21) und Munz (56) ermittelten Ergebnissen?

3. Stellt dieser Stabilisator eine Verbesserung des von Foth (21) und Munz (56) verwendeten Stabilisators dar?

II METHODIK

2.1 Allgemeine Methodik

2.1.1 Stabilisatorenzusammensetzung

Zur Blutkonservierung wurden 100 ml Glasflaschen der Firma Dr. F. Köhler Chemie, Alsbach/ Bergstr. verwendet. Sie enthielten 15,625 ml des aus folgenden Lösungen hergestellten Stabilisators I:

Lösung 1:	31,56 g	tri-Magnesiumcitrat
	14,40 g	Glucose-Hydrat
	9,60 g	Citronensäure
	Aqua pro inj. ad 1000 ml	

Lösung 2:	60,00 g	Magnesium-L-Aspartat
	60,00 g	Kalium-L-Aspartat
	11,40 g	L-Histidinbase
	——— g	L-Histidin-Hydrochlorid
	Aqua pro inj. ad 1000 ml	

9,357 ml Lösung 1
+ 6,250 ml Lösung 2
=15,625 ml Stabilisator I

Die Lösung hatte nach dem Zusammenfügen beider Komponenten einen pH-Wert von 7,2.

Foth (21) und Munz (56) verwandten ebenfalls 100 ml Glasflaschen der Firma Dr. F. Köhler Chemie. Sie waren mit 15,625 ml des Stabilisators II gefüllt:

18,93 g	tri-Magnesiumcitrat
8,64 g	Glucose-Hydrat
5,76 g	Citronensäure
24,00 g	Magnesium-L-Aspartat
24,00 g	Kalium-L-Aspartat
6,08 g	L-Histidin-Base
1,38 g	L-Histidin-Hydrochlorid
Aqua pro inj. ad 1000 ml	

Im Vergleich enthielten demnach 15,625 ml des Stabilisators I und II:

Stabilisator I		Stabilisator II
0,296 g	tri-Magnesiumcitrat	0,296 g
0,135 g	Glucose-Hydrat	0,135 g
0,090 g	Citronensäure	0,090 g
0,375 g	Magnesium-L-Aspartat	o,375 g
0,375 g	Kalium-L-Aspartat	0,375 g
0,071 g	L-Histidinbase	0,071 g
———	L-Histidinhydrochlorid	0,022 g

Der Stabilisator II enthielt also die 1,65fache Histidinkonzentration des Stabilisators I.

2.1.2 Gewinnung des Konservenblutes und Lagerung

Wir entnahmen 30 stoffwechselgesunden Spendern, 19 Frauen und 11 Männern mit einem Durchschnittsalter von 27 Jahren (20 - 47 Jahre), im Liegen mit dem üblichen Transfusionsbesteck aus der gestauten Vene Blut.
Da die Glasflaschen unter Unterdruck standen, regulierten wir die Fließgeschwindigkeit des Blutes mit einer Klemme.
Von jedem Spender füllten wir 5 Glasflaschen mit jeweils 15,625 ml Stabilisator I auf 50 ml Blut auf.
Die Glasflaschen des am Abnahmetag untersuchten Blutes wurden sofort in Eis gekühlt, die restlichen wurden erschütterungsfrei bei +4°C im Kühlraum gelagert.

2.1.3 Probennahme

Wir entnahmen jeweils am 1., 7., 14. und 21.Tag nach dem Abnahmetag zu festgesetzten Zeiten aus den entsprechenden Flaschen mit einer Einmalspritze die für die einzelnen Bestimmungen notwendige Menge Blut.
Entsprechend verfuhren wir am Abnahmetag, mit Ausnahme der Bestimmungen der Erythrozyten-, Leukozyten-, Hämoglobi-, Hämatokrit- und MCV-Werte, die direkt aus dem Venenblut bestimmt wurden.

2.1.4 Parameter

Von mir wurden dann folgende Parameter bestimmt:

Kohlenhydratstoffwechsel: Pyruvat
Lactat
Citrat
Isocitrat
α-Ketoglutarat

Kohlenhydratstoffwechsel:	Fumarat
	Malat
Blutwerte:	Erythrozyten
	MCV (mittleres korpuskuläres Volumen)
	Hk (Hämatokrit)
	Hb (Hämoglobin)
	Leukozyten
Elektrolyte:	Natrium
	Kalium
	Chlorid
	Zink
	Kupfer

pH und Osmolarität.

Von Knaus (41) wurden die Parameter der Glycolyse und des Energiestoffwechsels und Magnesium bestimmt und disskutiert.
Der Vergleich konnte nur mit den Werten des Abnahme-, des 7. und des 21.Tages für folgende Parameter durchgeführt werden: Pyruvat, Lactat, pH und Osmolarität.

2.2 Spezielle Methodik

2.2.1 Enzymatische Bestimmung von Pyruvat im Blut

1. Prinzip

Es wurde die von Czok, R. und W. Lamprecht in Bergmeyer (2) beschriebene Methode mit Reagenzien der Firma Boehringer, Mannheim ausgeführt:
Pyruvat wird durch NADH in der von Lactat-Dehydrogenase (LDH) katalysierten Reaktion zu L-Lactat reduziert.

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \underset{\rightleftharpoons}{\overset{\text{LDH}}{\longrightarrow}} \text{L-Lactat} + \text{NAD}^+$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf der Seite von L-Lactat und NAD^+.
Die verbrauchte NADH-Menge ist der Pyruvat-Menge äquivalent und wird durch die Extinktionsabnahme bei Hg 365 nm gemessen.

2. Probenahme und Enteiweißung

In 10 ml-Zentrifugenglas pipettieren:

Perchlorsäure (eiskalt, ca. 1,0 N)	3,0 ml
Blut	1,5 ml

gut mischen, 10 min. bei ca. 3000 U/min zentrifugieren.
In ein Reagenzglas pipettieren:

Überstand	2,0 ml
Lösung 1	1,0 ml

mischen, ca. 15 min. in Eiswasser stehenlassen, anschließend 10 min. bei ca. 3000 U/min zentrifugieren und Überstand sofort abgießen.
Überstand bei +4°C ca. 24 Stunden haltbar.

Im Gegensatz zu der von Czok und Lamprecht empfohlenen Enteiweißung im Verhältnis 1:1 wählten wir ein Verhältnis 2:1, nachdem wir festgestellt hatten, daß der Pyruvatgehalt unserer Konserven so hoch war, daß bei der Verdünnung 1:1 die Extinktionsänderung vom Extinktionsschreiber nicht mehr erfaßt wurde.

3. Bestimmungsansatz

Meßstrahlung 365 nm, Schichtdicke 1 cm, Temperatur 25°C, Testvolumen 2,24 ml, Messung gegen Luft*.
In die Küvette pipettieren:

Überstand (25°C)	2,00 ml
Lösung	0,20 ml

mischen, Extinktion E_1 messen

Suspension III	0,02 ml

mischen, nach Stillstand der Reaktion (ca. 5 min) Extinktion E_2 messen.
$E_1 - E_2 = E$ geht in die Berechnung ein.

4. Berechnung

Es gilt $c = \frac{E \cdot \text{Testvolumen}}{\text{Probevol.} \cdot \varepsilon \cdot d} \cdot F$, wobei $F = 2$

daraus folgt: $c\ (\text{mol/l}) = 1810 \cdot E$

Normalwerte in Nüchternblut: 0,041 - 0,067 mmol/l

*Alle photometrischen Bestimmungen erfolgten mit Spektralphotometern (PM4, PQII, PQIII) der Firma Zeiss.

2.2.2 Enzymatische Bestimmung von Lactat im Blut

1. Prinzip

Die Bestimmung erfolgte modifiziert nach der von F. Noll in Bergmeyer (2) beschriebenen Methode mit Reagenzien der Firma Boehringer, Mannheim:
L-Lactat wird mittels NAD^+ und LDH zu Pyruvat dehydriert. Da das Gleichgewicht dieser Reaktion auf der Seite des Lactats liegt, wird anschließend das entstandene Pyruvat in einer Transaminierungsreaktion mittels Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) dem Reaktionsgleichgewicht entzogen.

$$\text{L-(+)-Lactat} + NAD^+ \xrightleftharpoons{\text{LDH}} \text{Pyruvat} + NADH + H^+$$

$$\text{Pyruvat} + \text{L-Glutamat} \xrightleftharpoons{\text{GPT}} \text{L-Alanin} + \alpha\text{-Keto-glutarat}$$

Die NADH-Zunahme, gemessen an der Extinktionsänderung, ist der L-Lactat-Konzentration direkt proportional.

2. Probenahme und Vorbereitung (keine Enteiweißung)

Zur Plasmagewinnung ca. 2 ml Blut mit 2 Tropfen Fluorid/EDTA (ca. 8 ml) mischen. Ca. 5 min. bei 3000 U/min zentrifugieren und überstehendes Plasma abtrennen.
Das abdekantierte Plasma ist bei +4°C 6 Tage haltbar.

3. Bestimmungsansatz

Meßstrahlung 340 nm, Schichtdicke 1 cm, Temperatur 20 - 25 °C, Testvolumen 2,55 ml, Messung gegen Luft.

Zur Reagenzlösung in Flasche 1 pipettieren:

	Probenleerwert	Probe
Plasma	0,05 ml	———
gut mischen		
aus dem Probenleerwert abpipettieren	———	2,50 ml
Suspension III	———	0,05 ml
dest. Wasser	0,05 ml	———

sofort mischen, nach 10 min. Extinktion des Probenleerwertes E_{Pl} und Extinktion der Probe E_P in der selben Küvette unmittelbar hintereinander messen.

$E_P - E_{Pl} = E$ geht in die Berechnung ein.

4. Berechnung

Da die Verdünnung der Probe durch 2 Tropfen Fluorid/EDTA vernachlässigt werden kann, ergibt sich:

$$c = \frac{E \cdot \text{Testvolumen}}{\text{Probevol.} \cdot \varepsilon \cdot d}, \qquad c\ (\text{mmol/l}) = 16{,}3 \cdot E$$

5. Qualitätskontrolle

Eine Qualitätskontrolle wird mit Precinorm^R U Charge Nr. 726 der Firma Boehringer, Mannheim durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein lyophilisiertes Kontrollserum auf Humanserumbasis mit Konzentrationen im Normalbereich. Das Lyophilisat wird mit genau 5 ml aqua bidest. innerhalb von 30 min. unter gelegentlichem Schwenken möglichst ohne Schaumbildung gelöst.
Bei einmaligem Einfrieren ist die Lösung mindestens

1 Monat haltbar.
Die fertige Lösung wird wie die entsprechende Probe in die Analyse eingesetzt.
Aus bis jetzt noch ungeklärten Gründen lag das Ergebnis mit im Durchschnitt 1,252 mmol/l unterhalb des angegebenen Vertrauensbereich von 1,44 - 1,84 mmol/l. Das Labor Heller erzielte ein Ergebnis von 1,39 mmol/l im Durchschnitt.

Normalwerte: 0,63 - 2,44 mmol/l

2.2.3 Blutwerte

1. Prinzip

In getrennten Zählkammern sind Erythrozyten und Leukozyten in einem Elektrolyten in einer bestimmten Verdünnung suspendiert (Leukozyten 250:1, Erythrozyten 50000:1).
Das Prinzip der Zählung ist jedoch für beide das Gleiche: Durch eine Öffnung bestimmter Größe wird die Zellsuspension in einen anderen Raum angesaugt. Zwischen einer Elektrode im Innern und einer Elektrode an der Raumaußenseite, d.h. in der Zellsuspension, entsteht eine Spannung. Wenn eine Zelle die Öffnung passiert, verdrängt sie den Elektrolyten. Die Widerstandsänderung aufgrund der schlechteren Leitfähigkeit der Zelle löst einen Spannungsimpuls aus, dessen Größe dem Volumen der Zelle proportional ist. Die Spannungsimpulse werden verstärkt und erscheinen auf dem Bildschirm als senkrechter Ausschlag. Die mittlere Zellgröße wird durch die relative Höhe der Ausschläge angezeigt. Die Impulse werden außerdem an eine Schwellenwertschaltung weitergeleitet, mit der ein bestimmter Schwellenwert gewährt werden kann. Impulse, die diesen Wert überschreiten, werden gezählt.
Der Hämoglobingehalt wird während der Leukozytenzählung photometrisch bestimmt.

2. Probe

Ca. 2 ml frisch aus der Konserve entnommenes Blut wird in EDTA-Röhrchen gefüllt und sofort gemischt.

3. Bestimmung

Die Blutwerte werden mit dem Coulter Counter "S" gezählt. Mit diesem Gerät werden in 40 sec. aus 1 ml EDTA-Blut 7 Blutwerte bestimmt, wobei Erythrozyten, Leukozyten, MCV und Hämoglobin direkt gemessen, der Hämatokrit aber errechnet wird nach der Formel:
Hk = Erythrozytenzahl • MCV.

Normalwerte:

	männlich	weiblich
Leukozyten	4000 - 9000/mm³	4000 - 9000/mm³
Erythrozyten	4,5 - 6,2 10^6/mm³	4,2 - 5,4 10^6/mm³
Hämoglobin	14 - 18 g/100 cm³	12 -16 g/100 cm³
Hämatokrit	42 - 52 %	37 - 47 %
MCV	82 - 92 µ³	82 - 92 µ³

2.2.4 Messung der Osmolarität im Plasma

1. Prinzip

Der osmotische Druck in einer Flüssigkeit ist proportional der Erniedrigung des Gefriepunktes einer Lösung. Bei einer Lösung liegt der Gefrierpunkt unterhalb von 0°C. Die Gefrierpunktserniedrigung ΔT ist das Maß für die Osmolarität dieser Lösung und wird auf dem in mosmol/l geeichten Meßgerät angezeigt.

2. Probe

Zur Plasmagewinnung werden 5 ml Blut bei 3000 U/min 5 min. zentrifugiert und der Überstand dekantiert.

3. Bestimmung

Mit Hilfe des elektronischen Halbmikroosmometers der Firma Knauer wird nach Eichung des Gerätes mit Wasser von 0 mosmol/l und einer NaCl-Lösung von 400 mosmol/l in jeweils 0,15 ml Probe nach dem oben genannten Prinzip die Osmolarität bestimmt.

Normalwerte: 330 - 350 mosmol/l (8)

2.2.5 Messung des pH-Wertes im Plasma

1. Prinzip

Das Potential einer geeigneten Elektrodenkette ist ein Maß für die H-Ionenkonzentration der Lösung, in der sich die Elektroden befinden, und kann somit zur Bestimmung des pH-Wertes verwendet werden (70).
Als Meßelektrode dienen Glaselektroden, an deren äußeren Schicht sich Potentialdifferenzen ausbilden, deren Größe vom pH-Unterschied zwischen der Meßlösung und der in der Elektrode enthaltenen Pufferlösung abhängt. Als Bezugselektrode dienen Kalomelelektroden, da sie ein vom pH der Meßlösung unabhängig konstantes Potential aufweisen. Die Nernstsche Gleichung beschreibt den Zusammenhang der Potentialdifferenz und der Ionenkonzentration:

$$E = E_0 + \frac{2{,}303 \cdot R \cdot T}{n \cdot F} \cdot \lg \frac{[Ox]}{[Red]}$$

Für das Redoxpaar H_2O/H_3O^+ kann die Gleichung folgendermaßen vereinfacht werden:

$$E = 0{,}059 \cdot \lg [H_3O^+]$$

da der pH-Wert = $- \lg [H_3O^+]$ ist, folgt:

$$E = - 0{,}059 \cdot pH$$

2. Probe

s. Osmolarität

3. Bestimmung

Der pH-Wert wird mit dem Digitalmeter DIGI 610 gemessen, das vor Gebrauch jeweils mit entsprechenden Pufferlösungen von pH 4,0 und pH 6,88 geeicht wird.

Normalwert: 7,36 - 7,44 (70)

2.2.6 Bestimmung von Natrium-, Kalium- u. Chloridionen

1. Prinzip

Prinzipiell kann die Konzentration jedes beliebigen Ions analog der Messung des pH-Wertes (s. dort) durch Bestimmung des Potentials zwischen zwei Elektroden bestimmt werden. Voraussetzung sind entsprechend ionenselektive Elektroden.

2. Probe

s. Osmolarität

3. Bestimmung

Mit dem Technicon Sat/Ion-System werden automatisch Natrium-, Kalium- u. Chloridionen mit speziellen ionenselektiven Elektroden hintereinander aus der gleichen Plasmaprobe bestimmt und das Ergebnis in mval/l ausgedruckt.

Normalwerte: Natrium: 138 - 149 mval/l
Kalium: 4,0 - 5,5 mval/l
Chlorid: 100 - 110 mval/l

2.2.7 Bestimmung von Kupfer- u. Zinkionen im Serum

1. Prinzip

Die quantitative Serumanalyse von Kupfer und Zink geschieht mit Hilfe der Flammenabsorptionsspektrometrie. Zur Bestimmung dieser Elemente wird die Tatsache ausgenutzt, daß jedes Element ein charakteristisches Absorptionsspektrum besitzt.
Die Absorptionslinien sind mit einigen der Emissionslinien identisch, d.h. ein gasförmiges Element absorbiert aus einer Lichtquelle Wellenlängen, die es in glühendem Zustand selbst wieder emittiert.
In einer Hohlkathodenlampe wird nun das Emissionsspektrum eines Elements durch elektrische Anregung seiner Atome erzeugt (Kupfer: 324,8 nm; Zink: 427,7 nm). Diese Strahlung durchsetzt dreimal die Flamme, in der das zu untersuchende Serum verdampft. Die darin enthaltenen Elemente werden dabei in den atomaren Zustand überführt. In Abhängigkeit von der Wellenlänge, der Flammentemperatur und der Art und Konzentration des Elementes wird die Strahlung durch Absorption entsprechend geschwächt.
Sie fällt auf einen lichtelektrischen Empfänger, der die Intensität in ein elektrisches Signal umwandelt, das

auf dem Anzeigegerät abgelesen werden kann.
Die Konzentration des untersuchten Elements berechnet man aus dem Quotienten E (Extinktion der Flamme, die das Element enthält) durch E_0 (Extinktion der reinen Flamme). Die Flammenatomabsorption wird der Flammenemission vorgezogen, da sie ein viel empfindlicheres Verfahren darstellt.

2. Probe

Kupfer: 1,00 ml Serum + 7 ml Verdünnungslösung
Zink: 0,50 ml Serum + 2 ml Nullösung

3. Bestimmung

Die Bestimmung wird mit dem Atomabsorptionsspektrometer der Firma Zeiss und Lösungen der Firma Merck durchgeführt.

Normalwerte: Kupfer: 0,025 - 0,049 mval/l
Zink: 0,021 - 0,046 mval/l

2.2.8 Bestimmung von Citrat, Isocitrat, ∝-Ketoglutarat, Malat und Fumarat

Methodik

Im Prinzip werden die von Bergmeyer (2) beschriebenen Methoden verwendet. Da bei den einzelnen Bestimmungen jeweils die Probennahme und Aufarbeitung verschieden beschrieben sind und dies einen erheblichen Arbeitsaufwand bedeutet, wird eine Vereinheitlichung der Probenanfertigung für Malat, Fumarat und ∝-Ketoglutarat nach dem Vorschlag von Kuhnle (46) vorgenommen:

Probenahme

Zur Bestimmung von Malat, Fumarat und α-Ketoglutarat werden 5 ml Vollblut sofort nach der Entnahme mit 5 ml eiskalter 1,0 N Perchlorsäure enteiweißt und zentrifugiert. Anschließend wird das überschüssige $HClO_4$ mit 1 ml 1,75 M Kaliumphosphatlösung aus den 5 ml Überstand ausgefällt.Der nach nochmaligem Zentrifugieren gewonnene Überstand erhält dadurch einen pH-Wert von 7,0 - 8,0.

Zur Bestimmung von Citrat wird Blutplasma, das durch Zentrifugieren von Vollblut aus der Blutkonserve gewonnen wird, direkt verwendet.

Zur Bestimmung von Isocitrat genügt die Enteiweißung mit 1,0 N Perchlorsäure im Verhältnis 1:1 ohne nachfolgende Perchloratausfällung, um den notwendigen pH-Wert von < 8 zu erhalten.

Ansatz der Enteiweißung und Perchloratfällung

Vollblut	5 ml	
eiskalte $HClO_4$ 1 N	5 ml	
schütteln und 10 min. zentrifugieren		
a) Überstand	0,38 ml	für Isocitratbestimmung
b) Überstand	5,00 ml	
K_3PO_4 1,75 M	1,00 ml	
10 min. im Eisbad stehenlassen 10 min. zentrifugieren		
Zentrifugat auf ca. 25°C bringen		für Malat-, Fumarat- u. α-Ketoglutaratbestimmung

Berechnung des Verdünnungsfaktors F (bedingt durch Enteiweißung und Perchloratfällung)

Es gilt $F_1 = \frac{\text{Gesamtvolumen}}{\text{Probevolumen}}$

Da Vollblut als Probe eingesetzt wird, geht das spezifische Gewicht (δ = 1,06) von Blut und der Flüssigkeitsgehalt A = 80% in die Berechnung ein.

Daraus folgt für $F_1 = \frac{(V_{Blut} \cdot \delta \cdot A) + V_{HClO_4}}{V_{Probe}} \cdot 1{,}85$

Durch die Fällung von $HClO_4$ ergibt sich der 2. Verdünnungsfaktor F_2

$$F_2 = \frac{V_{gesamt}}{V_{Probe}} = \frac{6}{5}$$

Für F gilt dann:

$$F = F_1 \cdot F_2 = \frac{(5{,}0 \cdot 1{,}06 \cdot 0{,}8) + 5}{5} \cdot \frac{6}{5}$$

$$F = 2{,}22$$

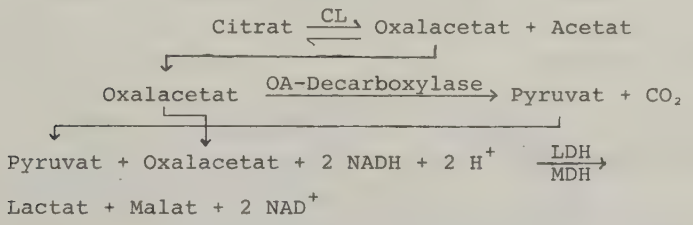
Dieser Faktor F geht in die Konzentrationsberechnung von Malat, Fumarat und α-Ketoglutarat ein.
Für die Isocitratbestimmung geht nur der Faktor $F_1 = 2$ in die Berechnung ein.

2.2.8.1 Citratbestimmung

1. Prinzip

Citrat wird durch Citratlyase-Präparate (CL) aus Aerobacter aerogenes in Anwesenheit von Zinkionen, die das Enzym stabilisieren, zu Oxalacetat und Acetat umgesetzt. Gleichzeitig wird ein Teil des Oxalacatats durch die im gleichen Präparat enthaltene Oxalacetat-

Decarboxylase (OA-Decarboxylase) zu Pyruvat und CO_2 umgesetzt, der restliche Teil decarboxyliert spontan. Zur Erfassung sowohl des Oxalacetats als auch des Pyruvats wird als Indikatorenzym Malat-Dehydrogenase (MDH) und Lactat-Dehydrogenase (LDH) verwendet.
Die Abnahme der $NADH^+$-Konzentration, die als Extinktionsabnahme bei 340 nm gemessen wird, ist ein Maß für die umgesetzte Citrat-Menge.



2. Bestimmungsansatz

Meßstrahlung 340 nm, Schichtdicke 1 cm, Testvolumen 3,0 ml; Raumtemperatur, Messung gegen Luft

In die Küvette pipettieren

Probe (Plasma, s. Probenahme)	0,10 ml
$ZnCl_2$/Tra-Puffer (I)	2,80 ml
NADH-Lösung (I)	0,06 ml

mischen, Extinktion E_1 ablesen

LDH/MDH-Lösung (III)	0,02 ml

mischen, nach ca. 3 min. konstanter Endwert E_2 ablesen. $E_1 - E_2 = \Delta E_1$ gibt den Gehalt an Pyruvat und Oxalacetat in der Probe an.

CL-Lösung (N)	0,02 ml

mischen, nach ca. 10 min. konstante Extinktion E_3 ablesen. $E_2 - E_3 = \Delta E_2$ geht in die Berechnung ein.

3. Berechnung

Nach der Formel $c = \frac{\Delta E_2 \cdot \text{Testvolumen}}{\text{Probevolumen} \cdot d \cdot \varepsilon}$

ergibt sich hier:

$$c = 4{,}82 \cdot \Delta E_2 \ (\mu mol/l)$$

Normalwerte: 0,067 - 0,142 µmol/l (25)

2.2.8.2 Isocitratbestimmung

1. Prinzip

Eine sichere Bestimmungsmethode von Isocitrat beruht auf der Messung der Reaktion von NADP durch die Isocitrat-Dehydrogenase (ICDH).

$$\text{Isocitrat} + \text{NADP} \underset{H^+}{\overset{\text{ICDH}}{\rightleftharpoons}} \alpha\text{-Ketoglutarat} + CO_2 + \text{NADPH} +$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der rechten Seite. Die Bildung von NADPH erfolgt stöchiometrisch zur Isocitratmenge und wird als Extinktionszunahme bei 340 nm gemessen.

2. Bestimmungsansatz

Meßstrahlung 340 nm, Schichtdicke 1 cm, Testvolumen 1,65 ml, Raumtemperatur, Messung gegen Luft

In die Küvette pipettieren

Pufferlösung (I)	1,00 ml
Mn^{2+}-Lösung (II)	0,20 ml
NADP-Lösung (III)	0,05 ml
ICDH-Lösung (IV)	0,02 ml

gut mischen, nach Konstantwerden der Extinktion E_1 ablesen (höchstens 3 min.)

Probe (s. Probenahme)	0,38 ml

gut mischen, nach Ablauf der Reaktion (1 - 2 min.)
E_2 ablesen, der Endwert darf sich innerhalb von 5 min. höchstens um 1 % ändern.
$E_2 - 0{,}94 \cdot E_1 = \Delta E$ geht in die Berechnung ein.

3. Berechnung

Es gilt $c = \frac{\Delta E \cdot \text{Testvolumen}}{\text{Probevolumen} \cdot \varepsilon \cdot d} \cdot F$

Der Faktor F ergibt sich aus der Verdünnung durch die Enteiweißung:

$$F = \frac{\text{Gesamtvolumen}}{\text{Probevolumen}} \approx 2$$

Daraus ergibt sich für c:

$$c = \Delta E \cdot 2{,}52 \ (\mu mol/l)$$

Normalwerte: 0,290 µmol/l (10)

2.2.8.3 α-Ketoglutarat-Bestimmung

1. Prinzip

Die enzymatische Bestimmung von α-Ketoglutarat mit

reduziertem NADH und Glutarat-Dehydrogenase (GLDH) erfolgt nach folgender Reaktionsgleichung:

$$\alpha\text{-Ketoglutarat} + NADH + NH_4^+ \xrightleftharpoons{GLDH} \text{Glutarat} + NAD^+ + H_2O$$

Pro Mol α-Ketoglutarat wird 1 Mol NADH oxydiert. Gemessen wird die Abnahme der NADH-Extinktion bei 340 nm. Bei Überschuß an NH_4^+-Ionen und NADH wird α-Ketoglutarat innerhalb von 5 - 10 min. bei pH 7,5 quantitativ in Glutamat überführt.

2. Bestimmungsansatz

Meßstrahlung 340 nm, Schichtdicke 2 cm, Testvolumen 2,035 ml, Raumtemperatur, Messung gegen Luft.

In die Küvette werden pipettiert:

Probe (enteiweißt und neutralisiert) (s. Probenahme)	2,000 ml
NADH-Lösung (I)	0,025 ml
mischen, Extinktion E_1 nach ca. 15 min. ablesen	
GLDH-Suspension (II)	0,010 ml
mischen, Extinktion E_2 nach ca. 15 min. ablesen. $E_1 - E_2 = \Delta E$ geht in die Berechnung ein.	

3. Berechnung

Es gilt: $c = \frac{\Delta E \cdot \text{Testvolumen}}{\text{Probevolumen} \cdot \varepsilon \cdot d}$

Zusätzlich ergibt durch die Verdünnung bei der Enteiweißung und Perchloratausfällung der Verdünnungsfaktor F = 2,22.

Daraus folgt für c: $c = \Delta E \cdot 0{,}182$ (µmol/ml)

Normalwerte: 0,003 - 0,017 µmol/ml (25)

2.2.8.4 Bestimmung von Malat und Fumarat

1. Prinzip

Malat und Fumarat werden in Abwandlung der Methode nach Bergmeyer (2) nach dem Vorschlag von Kuhnle (46) folgendermaßen in einem Testansatz bestimmt:

$$\text{Fumarat} + \text{L-Malat} + \text{APAD}^+ \xrightarrow{\text{MDH}^*}$$

$$\text{Oxalacetat} + \text{APADH}^+ + \text{H}^+ + \text{Fumarat} \qquad \text{(I)}$$

$$\text{Fumarat} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Fumarase}} \text{Malat} \qquad \text{(II)}$$

$$\text{Malat} + \text{APAD}^+ \xrightarrow{\text{MDH}} \text{Oxalacetat} + \text{APADH}^+ + \text{H}^+ \qquad \text{(III)}$$

Die Zunahme an reduziertem Acetylpyridinadeninnucleotid ist der Malat- bzw. Fumaratkonzentration proportional. Kuhnle (46) fand, daß die Konzentrationsbestimmungen in getrennten Ansätzen nach Bergmeyer (2) hier keine zufriedenstellende Reproduzierbarkeit ergeben, da das Gleichgewicht der Reaktion weit auf der Seite des Malats liegt und sich somit geringe Pipettierfehler enorm auswirken.
Die Methode nach Bergmeyer (2) bestimmt Fumarat durch Umsetzung zu Malat (II) und anschließender Malatbestimmung (III). Deswegen wird hier Fumarat nach dem Ablauf der Malatbestimmung (I) im selben Ansatz durch Umsetzung zu Malat (II) bestimmt.

---

* MDH = Malat-Dehydrogenase

2. Bestimmungsansatz

Meßstrahlung 365 nm, Schichtdicke 1 cm, Testvolumen 1,0 ml (Halbmikroküvetten V = 1,5 ml), Raumtemperatur, Messung gegen Luft

In die Küvette pipettieren:

Probe (enteiweißt und neutralisiert)	0,10 ml
Glycin-Puffer (I)	0,50 ml
APAD-Lösung (II)	0,10 ml
Wasser	0,28 ml

gut mischen, Extinktionsänderung bis zur Konstanz verfolgen (ca. 3 min.), E_1 ablesen.

MDH-Lösung (III)	0,02 ml

mischen, nach Reaktionsende (ca. 30 min.) E_2 registrieren, $E_2 - E_1 = \Delta E_1$ geht in die Berechnung ein.

Fumarat- Lösung (IV)	0,02 ml

mischen, nach Reaktionsende (ca. 30 min.) E_3 registrieren, $E_3 - E_2 = \Delta E_2$ geht in die Berechnung ein.

3. Berechnung

Für Malat gilt: $c = \frac{\Delta E_1 \cdot \text{Testvolumen}}{\text{Probevolumen} \cdot \varepsilon \cdot d} \cdot F,$

wobei F = 2,22 der Verdünnungsfaktor ist.
Daraus folgt: $c = \Delta E_1 \cdot 2{,}44$ (µmol/ml)

Für Fumarat gilt: $c = \frac{\Delta E_2 \cdot \text{Testvolumen}}{\text{Probevolumen} \cdot \varepsilon \cdot d} \cdot F,$

wobei F = 2,22 ist.
Daraus folgt: $c = \Delta E_2 \cdot 2{,}49$ (µmol/ml)

Normalwerte: Malat: 0,018 - 0,056 µmol/ml (25)
Fumarat: 0,090 µmol/ml (10)

III STATISTIK

3.1 Testbeschreibung

Unsere Aufgabe bestand darin,

1. Die Variabeln des Abnahme-, 1., 7., 14. und 21.Tages untereinander
   und
2. die Variabeln des Abnahme-, 7. und 21.Tages mit den entsprechenden Variabeln von Foth (21) und Munz (56) zu vergleichen.

Zu diesem Zweck wurden die im folgenden Text näher erläuterten Tests verwendet.

Zu 1.:

Der Vergleich wurde mittels der einfachen Varianzanalyse für verbundene Stichproben statistisch ausgewertet. Allerdings ist Voraussetzung zur Anwendung dieses Tests die Homogenität der Varianzen der Variabeln der verschiedenen Untersuchungstage. Sie war bei keinem der untersuchten Parametern gegeben.
Wir verwendeten trotzdem diesen Test in der Annahme, daß bei größerem Probenumfang sich auch die Varianzen einander nähern. Aus diesem Grunde werden auch in dieser Arbeit die Signifikanzen nicht als Absolutwerte angegeben, sondern immer nur als $p > 5\%$ oder $p < 5\%$.
Das Ergegnis dieses Tests ist der Wert p oder die sogenannte Überschreitungswahrscheinlichkeit.
Liegt $p < 5\%$, so ist das Ergebnis signifikant, das heißt die Nullhypothese wird abgelehnt und die Alternativhypothese, es besteht ein Unterschied zwischen den Variabeln, wird angenommen.
Im Anschluß wurde mit der Scheffé-Prozedur untersucht, welche der fünf Variabeln zu dem signifikanten Ergebnis beitrugen. Bei diesem Test liegt die Signifikanzschranke noch höher als bei der vorhergegangenen Varianzanalyse.

Die Scheffé-Prozedur gibt also Auskunft darüber, zwischen welchen Untersuchungstagen ein signifikantes Ergebnis besteht, wobei aufgrund der höheren Signifikanzschranke trotz signifikantem Ergebnis bei der Varianzanalyse bei der Scheffé-Prozedur ein nicht signifikantes Ergebnis entstehen kann.

Zu 2.:
Mittels der multivarianten Varianzanalyse wurden die drei Variabeln der Gruppe 1 mit denen der Gruppe 2, also den Werten von Foth (21) und Munz (56), verglichen. Die Voraussetzung und Interpretation dieses Tests entspricht den Anmerkungen zur einfachen Varianzanalyse, wobei die Alternativhypothese, es besteht ein Unterschied zwischen den Variabeln der Gruppe 1 und denen der Gruppe 2, lautet.
Die Scheffé-Prozedur wurde ebenfalls durchgeführt und zeigt nun, an welchen Untersuchungstagen Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 existieren.
Zusätzlich wurde noch ein multivarianter Profilvergleich durchgeführt.
Dieses Verfahren prüft nach Wissen der unterschiedlichen Verhaltensweisen der einzelnen Variabeln der beiden Gruppen den genauen Verlauf beider Kurven.
Auf dem 5%-Niveau wird die Alternativhypothese angenommen, daß sich beide Kurven oder Profile nicht parallel verhalten. Eine Parallelität würde auf einen Gruppenfaktor schließen lassen, das heißt bei einer weiteren Änderung der Histidinkonzentration wäre wieder mit einem parallelen Verlauf zu rechnen. Die Nichtparallelität besagt lediglich, daß noch andere Faktoren gleich welcher Art zu diesem unterschiedlichen Verlauf beitragen.
Ein anschließend durchgeführter Equal-Response-Test untersucht nochmals jede Gruppe für sich auf Unterschiede zwischen den Werten des Abnahme- u. 7.Tages, des Abnahme- u. 21.Tages und des 7. u. 21.Tages. Die Nullhypothese besagt wiederum, daß es keine Unterschiede

gibt und wird bei $p < 5\%$ abgelehnt.

3.2 Problematik des Lactatvergleichs (Umrechnung)

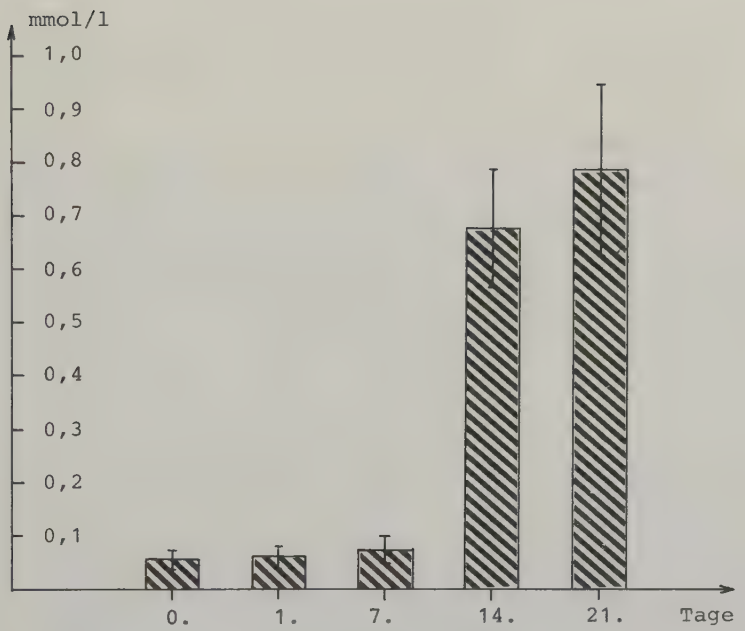
Da die Lactatwerte der Vergleichsgruppe mit einer anderen Methode bestimmt wurden, war ein Vergleich primär nicht möglich.
Wir fragten uns daher, ob es eine lineare Beziehung zwischen den Ergebnissen der einen und denen der anderen Methode gibt, so daß eine Umrechnung möglich wäre.
Zu diesem Zweck bestimmten wir von 32 frisch entnommenen nicht konservierten Blutproben jeweils die Lactatkonzentration mit dem Combi-Test der Firma Boehringer, Mannheim (x-Wert) als auch mit dem von uns verwendeten Monotest der gleichen Firma (y-Wert) und stellten die Ergebnisse graphisch dar.
Es ergab sich eine Gerade mit der Gleichung:

$$y = 1{,}333 \cdot x - 0{,}361$$

Aufgrund dieser Gleichung rechneten wir die Lactatwerte von Foth (21) um. Mit diesen neuen Werten wurde dann der Vergleich durchgeführt.

IV ERGEBNISSE

4.1 Pyruvat

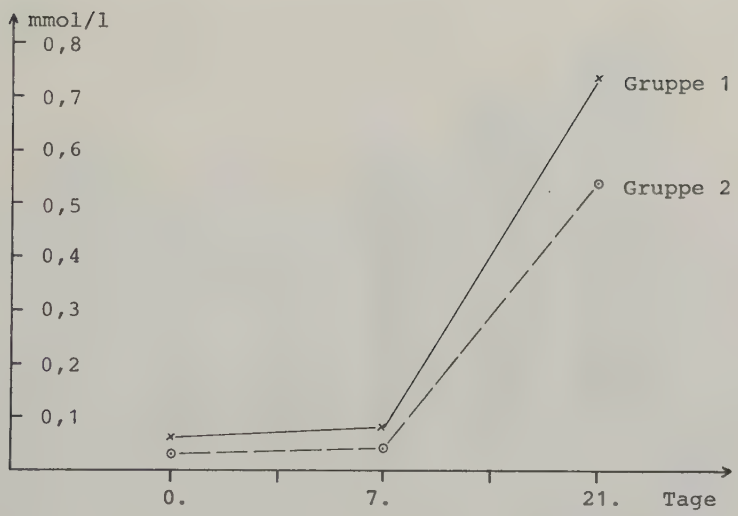


0.Tag = Abnahmetag (gilt für alle folgenden Diagramme)

	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	0,056	0,061	0,076	0,675	0,741
s	0,016	0,021	0,025	0,110	0,162
n	18	18	18	18	18

Mit $p < 5\%$ ändert sich die Pyruvatkonzentration während der 21tägigen Lagerung signifikant.
Im Verlauf erfolgt allerdings nur zwischen dem 7. und 21.Tag ein signifikanter Anstieg von 0,076 mmol/l auf 0,675 mmol/l. Zwischen dem Abnahme- und dem 1.Tag und dem 1. und 7.Tag mit einem Anstieg von 0,056 mmol/l über 0,061 mmol/l auf 0,076 mmol/l erfolgt jedoch keine signifikante Veränderung, ebenso nicht zwischen dem 14. und 21.Tag mit 0,675 mmol/l auf 0,741 mmol/l.
Insgesamt steigt also die Pyruvatkonzentration vom Ausgangswert 0,056 mmol/l um etwa das 15fache dieser Konzentration auf 0,741 mmol/l an.
Im Verlauf der Lagerung erfolgt vom Abnahme- zum 7.Tag keine Veränderung. Erst zwischen dem 7. und 14.Tag erfolgt ein signifikanter Anstieg um 0,598 mmol/l, während dann bis zum 21.Tag keine signifikante Änderung mehr eintritt.
Pyruvat liegt während der beiden ersten Tage noch im Normalbereich (0,041 - 0,067 mmol/l).

Vergleich

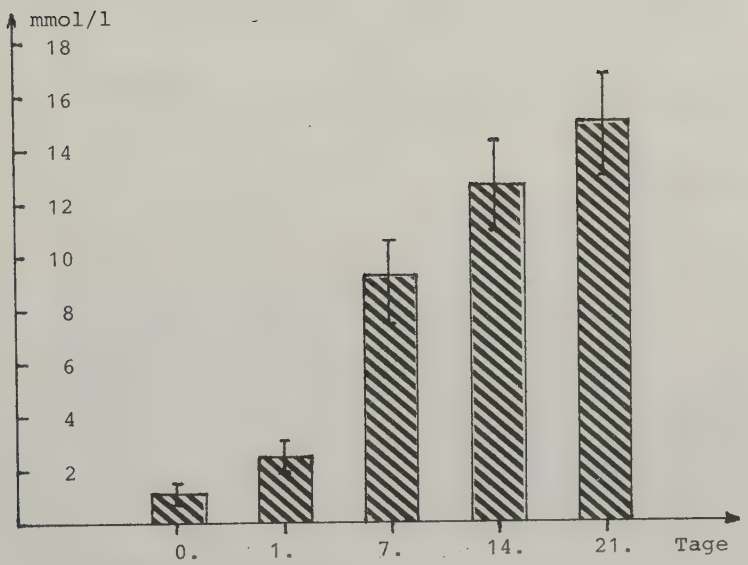


	Abnahmetag		7.Tag		21.Tag	
	Gr.1	Gr.2	Gr.1	Gr.2	Gr.1	Gr.2
$\bar{x}$	0,056	0,028	0,076	0,037	0,741	0,544
s	0,016	0,020	0,025	0,030	0,162	0,140
n	18	24	18	24	18	24

Im Vergleich liegen die Pyruvat-Werte der Gruppe 1 gegenüber denen der Gruppe 2 signifikant höher ($p < 5\%$).

Sowohl die Unterschiede zwischen den Abnahmetag-Werten mit 0,056 mmol/l in Gruppe 1 gegen 0,028 mmol/l in Gruppe 2, als auch den 7-Tage-Werten mit 0,076 mmol/l in Gruppe 1 gegen 0,037 mmol/l in Gruppe 2, als auch den 21-Tage-Werten mit 0,741 mmol/l in Gruppe 1 gegen 0,544 mmol/l in Gruppe 2 sind signifikant.
Der parallele Verlauf der Beiden Kurven wird nicht abgelehnt ($p < 5\%$).
Nach dem Equal-Response-Test ($p > 5\%$) besteht zwischen dem Abnahme- und dem 7.Tag kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen, während vom 7. zum 21.Tag beide wieder deutlich ansteigen. Sowohl Gruppe 1 als auch Gruppe 2 steigen hier gleich schnell an.
Die Pyruvatkonzentration erfährt also ihre wesentliche Änderung im Verlauf vom 7. zum 21.Tag, wobei gegenüber dem Ausgangswert in beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg stattfindet und Gruppe 1 immer höhere Werte als Gruppe 2 erreicht.

4.2 Lactat

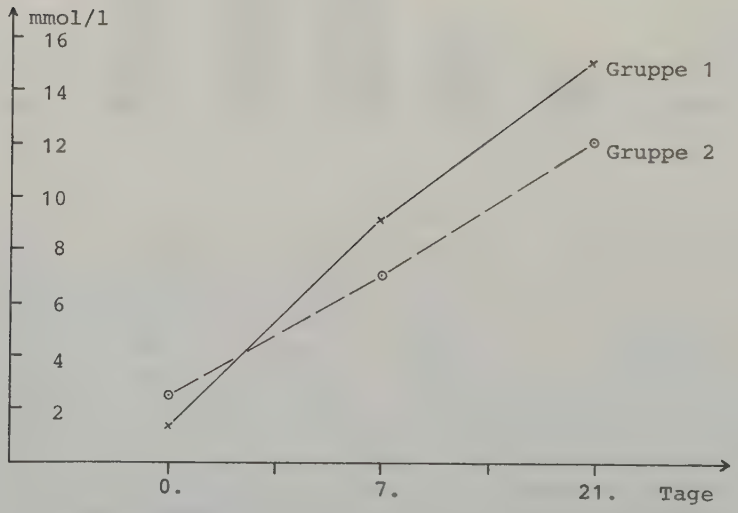


	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	1,11	2,48	9,12	12,59	15,15
s	0,414	0,600	1,529	1,685	1,841
n	30	30	30	30	30

Die Lactatkonzentration steigt innerhalb von 21 Tagen signifikant von 1,11 mmol/l über 2,48 mmol/l am 1., 9,12 mmol/l am 7. und 12,59 mmol/l am 14. auf 15,15 mmol/l am 21.Tag an ($p < 5\%$).

Die Anstiege zwischen dem Abnahme- und dem 1.Tag um 1,37 mmol/l, dem 1. und 7.Tag um 6,64 mmol/l, dem 7. und 14.Tag um 3,47 mmol/l und dem 14. und 21.Tag um 2,46 mmol/l sind alle signifikant.
Die Lactatkonzentration steigt also bis zum 21.Tag um etwa das 13fache ihres Ausgangswertes an, wobei wiederum der stärkste Anstieg mit 6,64 mmol/l zwischen dem 1. und 7.Tag stattfindet.
Lactat liegt während der beiden ersten Tage noch im Normalbereich (0,63 - 2,44 mmol/l).

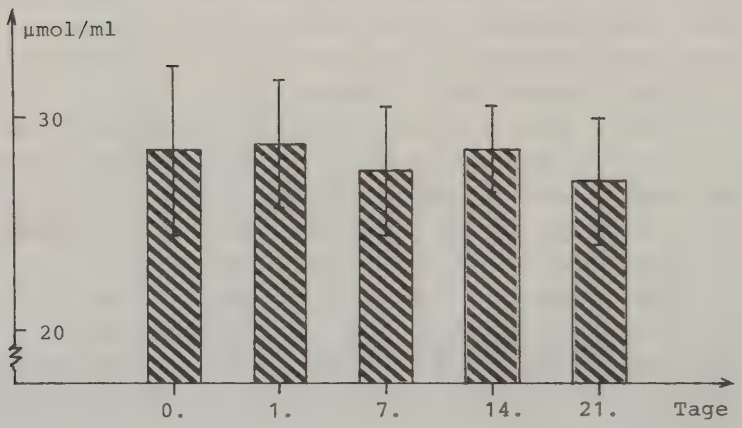
Vergleich



	Abnahmetag		7.Tag		21.Tag	
	Gr.1	Gr.2	Gr.1	Gr.2	Gr.1	Gr.2
$\bar{x}$	1,11	2,52	9,12	7,01	15,15	12,40
s	0,414	1,854	1,529	1,354	1,803	2,467
n	30	23	30	23	30	23

Die Lactat-Werte der Gruppe 1 unterscheiden sich signifikant von denen der Gruppe 2 ($p < 5\%$).
Dabei liegt der Wert des Abnahmetages der Gruppe 1 mit 1,11 mmol/l gegenüber Gruppe 2 mit 2,52 mmol/l deutlich niedriger, während der 7-Tage-Wert der Gruppe 1 mit 9,12 mmol/l gegen 7,01 mmol/l und der 21-Tage-Wert mit 15,15 mmol/l gegen 12,40 mmol/l höher liegen als Gruppe 2.
Die beiden Kurven verlaufen nicht parallel ($p > 5\%$).
Die Differenzen der Werte des Abnahme-, des 7. und des 21.Tages (Gr.1 - Gr.2) liegen bei -1,41 mmol/l, 2,11 mmol/l und 2,75 mmol/l, so daß sich die Kurven zwischen dem Abnahme- und dem 7.Tag überkreuzen.
Nach dem Equal-Response-Test ist der Anstieg vom Abnahme- zum 7.- und zum 21.Tag in beiden Gruppen signifikant ($p < 5\%$).
Es zeigt sich somit, daß die Lactatkonzentration der Gruppe 1 am Anfang niedriger liegt als die der Gruppe 2, jedoch zum 7.Tag einen stärkeren Anstieg erfährt und Gruppe 2 überholt. Der Verlauf zwischen dem 7. und 21.Tag ist dann annähernd gleich steil.

4.3 Citrat

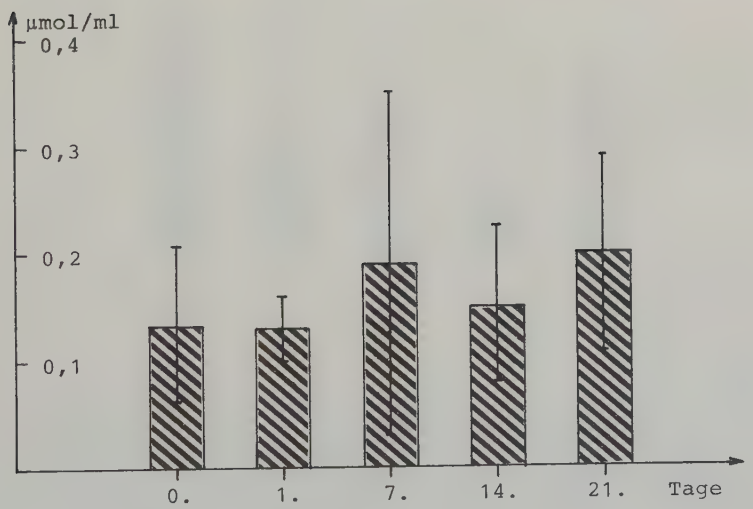


	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	28,39	28,72	27,65	28,62	27,18
s	4,769	2,732	2,734	2,266	2,938
n	30	30	30	30	30

Die Citratkonzentration verändert sich während 21 Tagen nicht signifikant ($p > 5\%$).
Die Werte betragen am Abnahmetag 28,39 µmol/ml, am 1.Tag 28,72 µmol/ml, am 7.Tag 27,65 µmol/ml, am 14.Tag 28,62 µmol/ml und am 21.Tag 27,18 µmol/ml, so daß mit

28,11 µmol/ml als Mittelwert die Citratkonzentration über 21 Tage Lagerung konstant bleibt.
Alle Werte liegen über dem Normalbereich (0,067 - 0,142 µmol/ml).

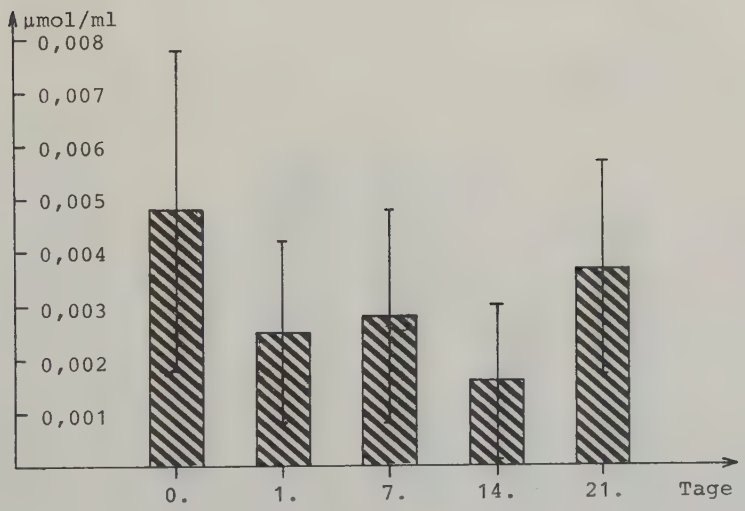
4.4 Isocitrat



	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	0,134	0,131	0,192	0,150	0,200
s	0,076	0,032	0,164	0,070	0,091
n	24	24	24	24	24

Der Gehalt an Isocitrat verändert sich während der 21tägigen Lagerung signifikant ($p < 5\%$).
Von 0,134 µmol/ml am Abnahmetag bleibt die Konzentration am 1.Tag konstant und steigt erst am 7.Tag auf 0,192 µmol/ml an. Am 14.Tag erfolgt ein Abfall auf 0,150 µmol/ml und am 21.Tag ein Anstieg auf 0,200 µmol/ml. Der Gehalt an Isocitrat steigt um ca. 49% des Ausgangswertes an, wobei jedoch nach der Scheffé-Prozedur die Konzentrationsschwankungen innerhalb der Lagerungsdauer nicht mehr signifikant sind, wahrscheinlich aufgrund der der großen Standardabweichungen und des höheren Signifikanzniveaus.
Alle Isocitrat-Werte liegen unterhalb des Normalbereichs (0,290 µmol/ml).

4.5 ∝-Ketoglutarat

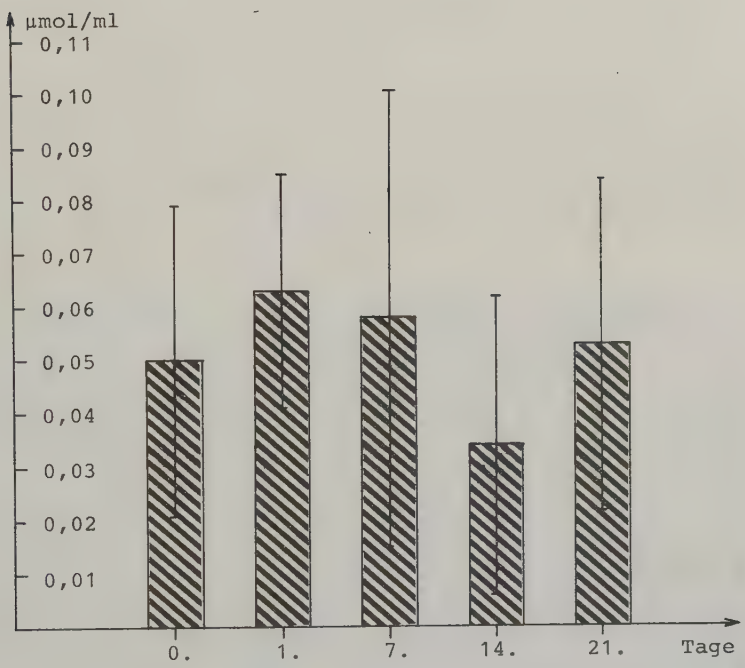


	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	0,005	0,003	0,003	0,002	0,004
s	0,0030	0,0017	0,0020	0,0014	0,0020
n	30	30	30	30	30

Die ∝-Ketoglutaratkonzentration verändert sich während der Lagerung signifikant ($p < 5\%$).

Die Konzentration beträgt am Abnahmetag 0,005 µmol/ml, fällt am 1.Tag signifikant auf 0,003 µmol/ml ab und bleibt bis zum 7.Tag mit 0,003 µmol/ml konstant. Am 14.Tag erfolgt ein weiterer Abfall auf 0,002 µmol/ml, der aber statistisch nicht signifikant ist, während am 21.Tag mit 0,004 µmol/ml die Konzentration signifikant auf ca. den Ausgangswert ansteigt.
Am 21.Tag erreicht also die α-Ketoglutaratkonzentration wieder annähernd den Ausgangswert. Sie fällt schon am 1.Tag um etwa die Hälfte (47,9%) ab, bleibt während der folgenden 14 Tage konstant und steigt dann zum 21.Tag wieder an.
Mit Ausnahme des Ausgangswertes liegen alle Werte unterhalb des Normalbereiches (0,003 - 0,017 µmol/ml).

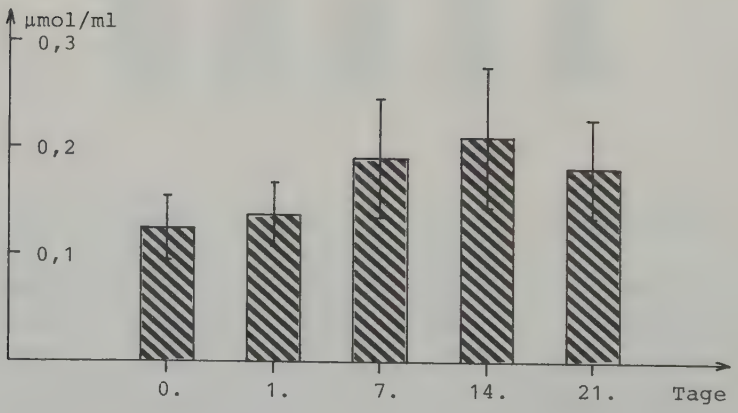
4.6 Fumarat



	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	0,050	0,063	0,058	0,034	0,053
s	0,029	0,022	0,243	0,028	0,031
n	30	30	30	30	30

Im Verlauf der Lagerung verändert sich die Fumaratkonzentration signifikant ($p < 5\%$).
Ausgehend von 0,050 µmol/ml bleibt der Gehalt an Fumarat während des 1. und 7.Tages mit 0,063 µmol/ml und 0,058 µmol/ml konstant. Am 14.Tag erfolgt ein Abfall auf 0,034 µmol/ml. Dies ist jedoch nur im Vergleich zum 1.Tag eine signifikante Veränderung. Am 21.Tag ist mit 0,053 µmol/ml der Ausgangswert wieder erreicht.
Die Fumaratkonzentration fällt also nur zum 14.Tag um 45,6% ab und steigt zum 21.Tag wieder auf den Ausgangswert an.
Alle Werte liegen unterhalb des Normalbereichs (0,090 µmol/ml).

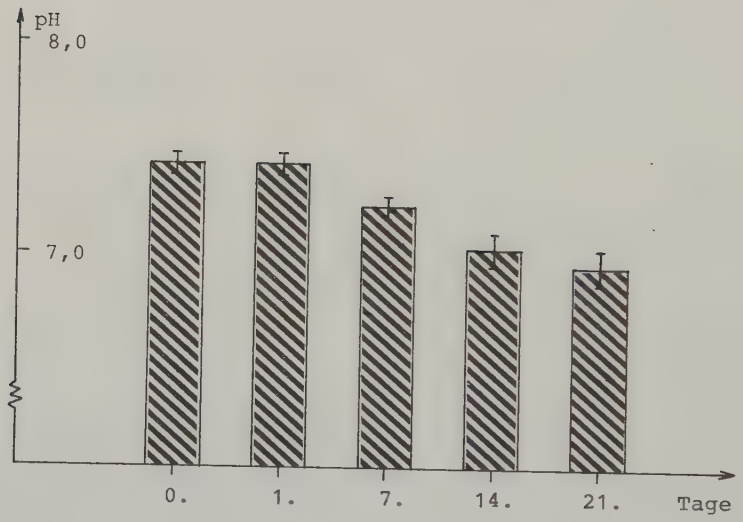
4.7 Malat



	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	0,123	0,139	0,191	0,212	0,180
s	0,033	0,033	0,057	0,065	0,047
n	30	30	30	30	30

Die Malatkonzentration ändert sich während der Lagerung signifikant ($p < 5\%$).
Hierbei bleibt der Malatgehalt vom Abnahmetag mit 0,123 µmol/ml zum 1.Tag mit 0,139 µmol/ml zunächst konstant. Er steigt dann am 7.Tag signifikant auf 0,191 µmol/ml an und bleibt während der restlichen Tage mit 0,212 µmol/ml am 14. und 0,180 µmol/ml am 21.Tag konstant.
Insgesamt steigt also die Malatkonzentration vom Ausgangswert um 45,9% bis zum 21.Tag an, wobei der Anstieg zwischen dem 1. und 7.Tag erfolgt.
Alle Werte liegen über dem Normalbereich (0,018 - 0,056 µmol/ml).

4.8 pH

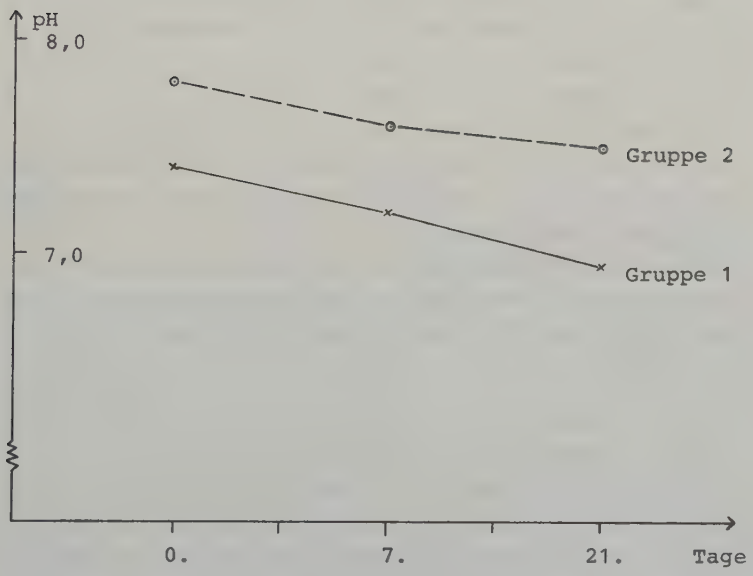


	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	7,42	7,42	7,23	7,03	6,95
s	0,034	0,038	0,053	0,075	0,076
n	24	24	24	24	24

Nach der Varianzanalyse verändert sich der pH-Wert während 21 Tagen signifikant ($p < 5\%$).

Von 7,42 ausgehend bleibt der Säurewert bis zum 1.Tag mit ebenfalls 7,42 konstant. Zwischen dem 1. und 7.Tag erfolgt ein signifikanter Abfall auf 7,23. Bis zum 14.Tag fällt der pH-Wert auf 7,03 und bis zum 21.Tag auf 6,95 signifikant ab.
Der pH-Wert fällt also ab dem 1.Tag bis zum 21.Tag um 6,4% kontinuierlich ab.
Ab dem 7.Tag liegen alle Werte unterhalb des Normalbereichs (7,36 - 7,44).

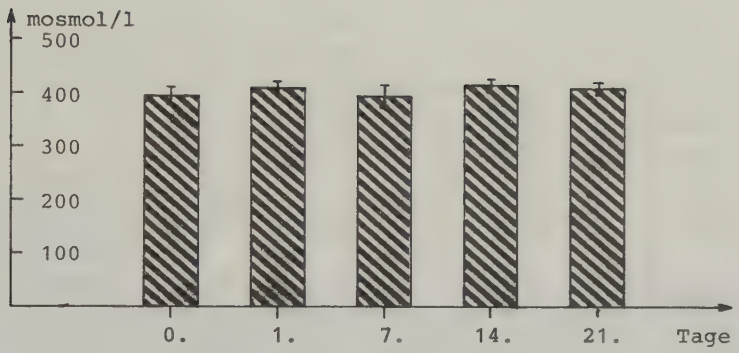
Vergleich



	Abnahmetag		7.Tag		21.Tag	
	Gr.1	Gr.2	Gr.1	Gr.2	Gr.1	Gr.2
$\bar{x}$	7,42	7,79	7,23	7,63	6,95	7,50
s	0,034	0,116	0,053	0,148	0,076	0,297
n	24	18	24	18	24	18

Die pH-Werte der Gruppe 1 liegen alle signifikant tiefer als die der Gruppe 2 ($p < 5\%$).
Zu diesem Unterschied tragen sowohl die Werte des Abnahmetages mit 7,42 in Gruppe 1 und 7,79 in Gruppe 2, als auch die 7-Tage-Werte mit 7,23 in Gruppe 1 und 7,63 in Gruppe 2, als auch die 21-Tage-Werte mit 6,95 in Gruppe 1 und 7,50 in Gruppe 2 bei.
Die Parallelität der beiden Kurven wird allerdings abgelehnt ($p > 5\%$).
Dies wird verständlich, wenn man die Differenzen der entsprechenden Werte (Gr. 1 - Gr.2) betrachtet, die von 0,37 am Abnahmetag über 0,40 am 7.Tag auf 0,55 am 21.Tag zunehmen.
Nach dem Equal-Response-Test ist der Abfall in Gruppe 1 vom Abnahme- zum 7.Tag und vom 7. zum 21.Tag signifikant ($p < 5\%$), während in Gruppe 2 nur der Abfall vom Abnahme- zum 7.Tag signifikant ist.
Man kann also sagen, daß die pH-Werte der Gruppe 1 nicht nur insgesamt tiefer liegen als die der Gruppe 2, sondern auch kontinuierlich vom Abnahme- zum 21.Tag rascher absinken.

4.9 Osmolarität

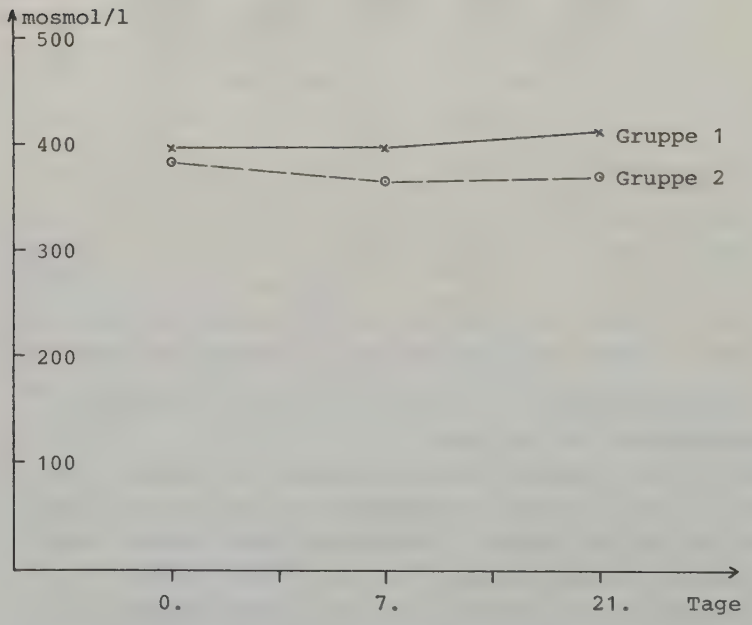


	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	397	407	395	413	410
s	12,305	10,362	19,497	10,110	10,986
n	30	30	30	30	30

Die Osmolarität weist während 21 Tagen signifikante Schwankungen auf ($p < 5\%$).
Sie steigt zunächst vom Ausgangswert 397 mosmol/l auf 407 mosmol/l am 1.Tag signifikant an, um dann am 7.Tag wieder auf 395 mosmol/l abzufallen. Ein zweiter signifikanter Anstieg erfolgt vom 7. auf den 14.Tag auf 413 mosmol/l. Dieser zweite Gipfel unterscheidet sich nicht vom ersten mit 407 mosmol/l. Ein leichter Abfall vom 14. auf den 21.Tag mit 410 mosmol/l ist ebenfalls

nicht mehr signifikant.
Insgesamt steigt die Osmolarität vom Ausgangswert 397 mosmol/l um 13 mosmol/l, also um 3%, bis zum 21.Tag an. Sie erreicht schon am 1.Tag ihren Gipfel mit 407 mosmol/l, fällt zum 7.Tag nochmals ab, um dann wieder diesen Gipfel mit 413 mosmol/l am 14.Tag zu erreichen. Alle Werte liegen über dem Normalbereich (330 - 350 mosmol/l).

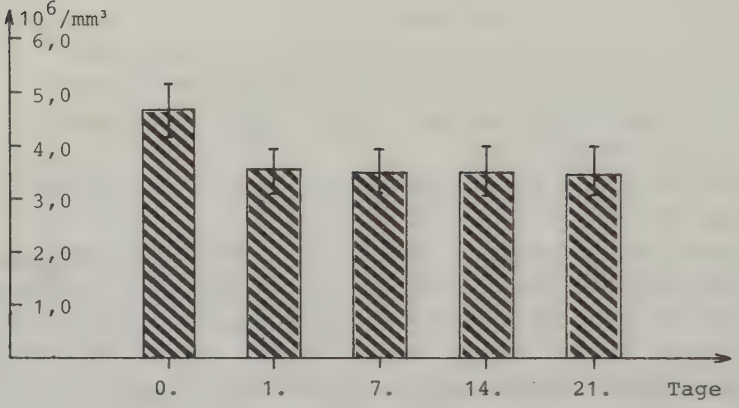
Vergleich



	Abnahmetag		7.Tag		21.Tag	
	Gr.1	Gr.2	Gr.1	Gr.2	Gr.1	Gr.2
$\bar{x}$	397	385	395	365	410	374
s	12,305	12,098	19,497	36,811	10,986	12,314
n	30	18	30	18	30	18

Die Osmolarität der Gruppe 1 liegt an allen Tagen signifikant höher als in Gruppe 2 ($p < 5\%$).
Sowohl die Differenzen der Werte des Abnahmetages (Gr.1 - Gr.2) mit 13 mosmol/l, als auch des 7.Tages mit 30 mosmol/l, als auch des 21.Tages mit 36 mosmol/l sind signifikant.
Der parallele Verlauf der beiden Kurven wird abgelehnt ($p > 5\%$).
Innerhalb von Gruppe 1 besteht nach dem Equal-Response-Test zwischen dem Abnahme- und dem 7.Tag keine signifikante Änderung ($p > 5\%$), dagegen aber eine signifikante Zunahme vom 7. auf den 21.Tag ($p < 5\%$). In Gruppe 2 ist der Abfall vom Abnahme- zum 7.Tag signifikant ($p < 5\%$), der leichte Anstieg vom 7. zum 21.Tag jedoch nicht mehr ($p > 5\%$).
Es zeigt sich also, daß Gruppe 1 vom Abnahme- zum 7.Tag kaum abfällt gegenüber einem starken Abfall in Gruppe 2. Am Ende der Lagerungszeit hat Gruppe 1 gegenüber dem Ausgangswert eine deutliche Zunahme der Osmolarität erreicht, Gruppe 2 dagegen einen signifikanten Abfall.

4.10 Erythrozyten

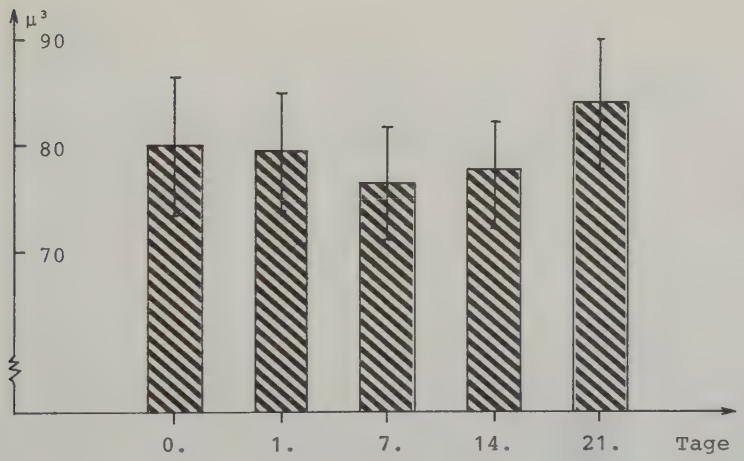


	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	4,66	3,53	3,50	3,50	3,46
s	0,53	0,39	0,40	0,47	0,47
n	30	30	30	30	30

Der Gehalt an Erythrozyten verändert sich während der gesamten Lagerungsdauer signifikant ($p < 5\%$).
Hierbei erfolgt bereits zwischen dem Abnahme- und dem 1.Tag ein signifikanter Abfall von 4,67 Mill./mm³ auf 3,53 Mill./mm³. Während der restlichen Lagerungsdauer erfolgt keine signifikante Änderung mehr. Die Werte betragen am 7.Tag 3,50 Mill./mm³, am 14. und 21.Tag

3,46 Mill./mm³.
Insgesamt sinkt die Zahl der Erythrozyten bis zum 21.Tag um 25,9%, also um etwa 1/4, wobei der Abfall bereits zum 1.Tag erfolgt und dann keine Änderung mehr eintritt.
Mit Ausnahme des Wertes des Abnahmetages liegen alle anderen Werte unterhalb des Normalbereichs (Männer: 4,5 - 6,2 Mill./mm³, Frauen: 4,2 - 5,4 Mill./mm³).

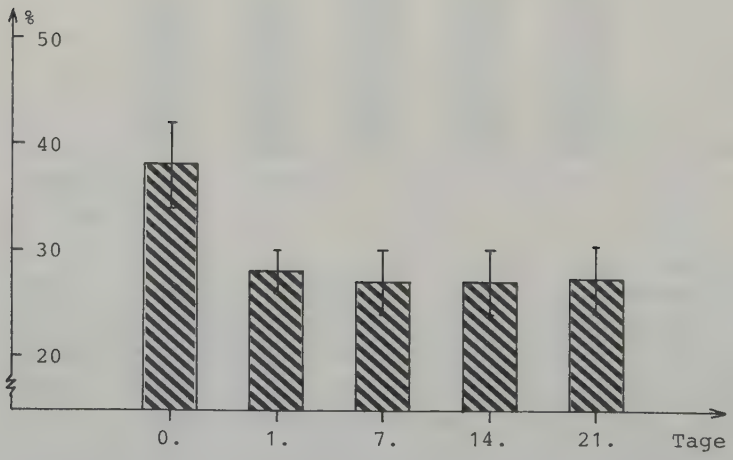
4.11 Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)



	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	80	80	77	78	80
s	6,50	5,59	5,25	5,47	6,08
n	30	30	30	30	30

Das MCV der Erythrozyten verändert sich während der Lagerung signifikant ($p < 5\%$).
Zwischen dem Abnahme- und dem 1.Tag mit jeweils 80 μ^3 erfolgt keine Veränderung. Erst zwischen dem 1. und 7.Tag fällt das MCV auf 77 μ^3 ab und bleibt dann bis zum 14.Tag mit 78 μ^3 konstant. Zum Ende der Lagerung erfolgt wieder ein signifikanter Anstieg auf 80 μ^3, was dem Ausgangswert entspricht.
Das MCV fällt also zwischen dem 1. und 7.Tag um etwa 4,7% ab und erreicht zwischen dem 14. und 21.Tag wieder seinen Ausgangswert.
Alle Werte liegen unterhalb des Normalbereiches (82 - 92 μ^3).

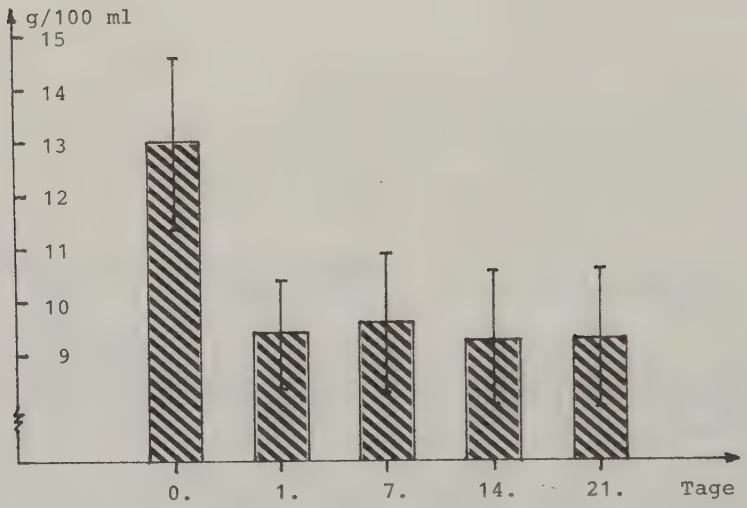
4.12 Hämatokrit



	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	38,0	28,4	27,2	28,0	28,3
s	3,97	2,28	3,00	2,89	3,37
n	30	30	30	30	30

Der Hämatokrit verändert sich signifikant ($p < 5\%$).
Der Abfall erfolgt analog dem Abfall der Erythrozyten.
Von 38,0% am Abnahmetag fällt der Hämatokrit auf 28,4% am 1.Tag signifikant ab und bleibt dann konstant. Die weiteren Werte betragen 27,2% am 7., 28,0% am 14. und 28,3% am 21.Tag.
Insgesamt fällt also der Hämatokrit zwischen dem Abnahme- und dem 1.Tag um 25%, also um 1/4, ab und bleibt dann konstant.
Mit Ausnahme des Wertes des Abnahmetages liegen alle Werte unterhalb des Normalbereiches (Männer: 42 - 52%, Frauen: 37 - 47%).

4.13 Hämoglobin

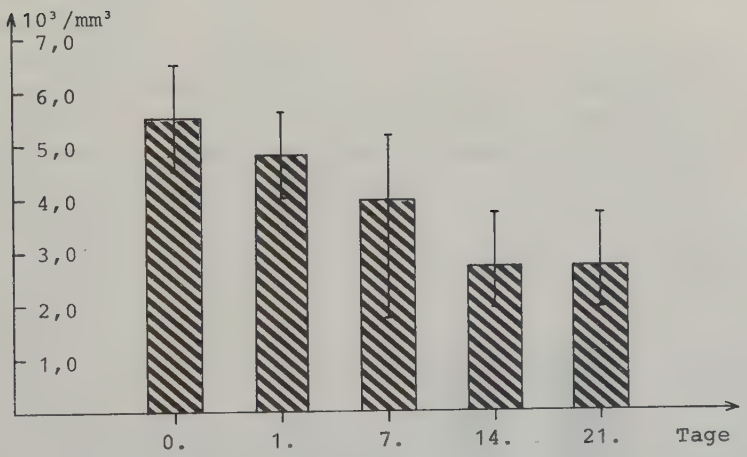


	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	14,0	10,4	10,6	10,2	10,3
s	1,57	0,97	1,33	1,27	1,31
n	30	30	30	30	30

Analog der Erythrozytenzahl verändert sich der Hämoglobingehalt signifikant ($p < 5\%$).
Zwischen Abnahme- und 1.Tag erfolgt ein signifikanter Abfall von 14,0 g/100 ml auf 10,4 g/100 ml. Zwischen dem 7.Tag mit 10,6 g/100 ml, dem 14.Tag mit 10,2 g/100 ml und dem 21.Tag mit 10,3 g/100 ml findet keine signi-

fikante Änderung mehr statt.
Der Hämoglobingehalt fällt also um 25,9%, etwa 1/4, bis zum 1.Tag ab und bleibt weiter bis zum 21.Tag konstant. Mit Ausnahme des Wertes des Abnahmetages liegen alle Werte unterhalb des Normalbereiches (Männer: 14 - 18 g/100 ml, Frauen: 12 - 16 g/100 ml).

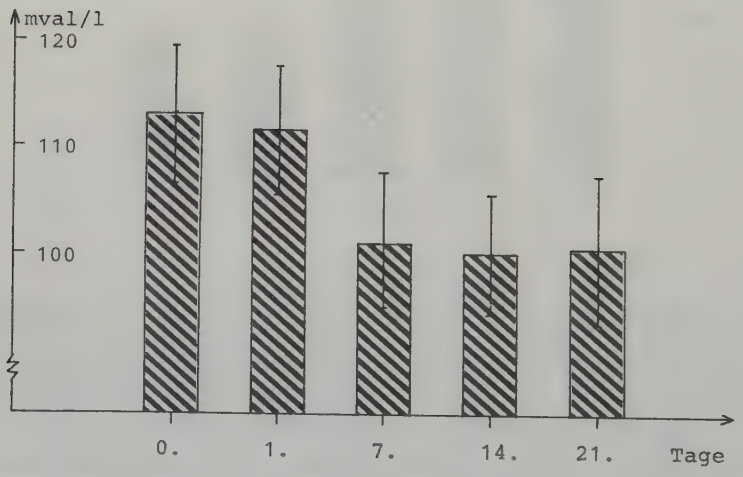
4.14 Leukozyten



	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	5,5	4,8	4,0	2,8	2,8
s	1,07	0,82	1,15	0,95	0,93
n	30	30	30	30	30

Der Gehalt an Leukozyten verändert sich ebenfalls signifikant ($p < 5\%$).
Im Einzelnen betrachtet fällt die Leukozytenzahl bis zum 14.Tag von 5,5 · $10^3/mm^3$ am Abnahmetag auf 4,8 · $10^3/mm^3$ am 1.; 4,0 · $10^3/mm^3$ am 7.,und 2,8 · $10^3/mm^3$ am 14.Tag kontinuierlich signifikant ab. Zwischen dem 14. und 21.Tag mit ebenfalls 2,8 · $10^3/mm^3$ bleibt die Anzahl der Leukozyten konstant.
Die Leukozytenzahl fällt also bis zum 14.Tag um 49%, also um fast die Hälfte, ab und ändert sich aber dann nicht mehr.
Mit Ausnahme der ersten beiden Werte liegen alle Werte unterhalb des Normalbereiches (4,0 · $10^3/mm^3$ - 9,0 · $10^3/mm^3$).

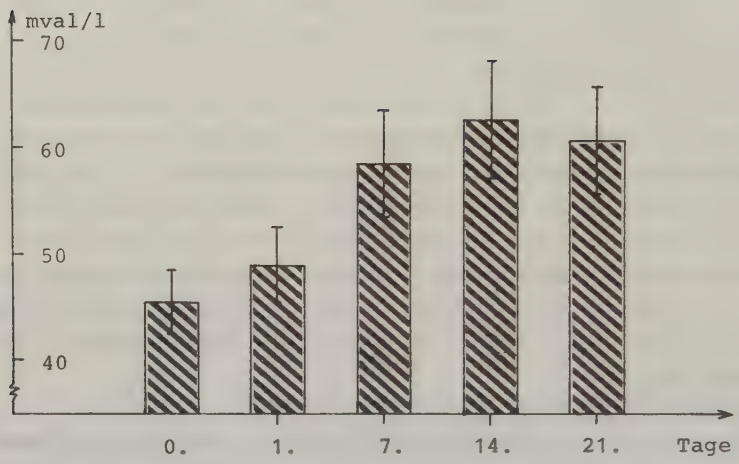
4.15 Natrium



	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	113,3	111,7	101,4	100,0	100,6
s	6,65	6,10	5,98	5,37	7,08
n	30	30	30	30	30

Die Natriumionenkonzentrationen an den fünf Untersuchungstagen sind signifikant verschieden ($p < 5\%$).
Von 113,3 mval/l als Nullwert fällt die Konzentration über 111,7 mval/l am 1. auf 101,4 mval/l am 7.Tag rasch ab, wobei nur der Abfall vom 1. auf den 7.Tag signifikant ist. Vom 7. auf den 14.Tag mit 100,0 mval/l und weiter auf den 21.Tag mit 100,6 mval/l erfolgt keine signifikante Änderung mehr.
Die Natriumionenkonzentration fällt also signifikant innerhalb von 21 Tagen um 12,7 mval/l, etwa 11%, ab. Der stärkste Abfall mit 10,3 mval/l erfolgt zwischen dem 1. und 7.Tag, während später keine Änderung mehr eintritt. Alle Werte liegen unterhalb des Normalbereiches (138 - 149 mval/l).

4.16 Kalium

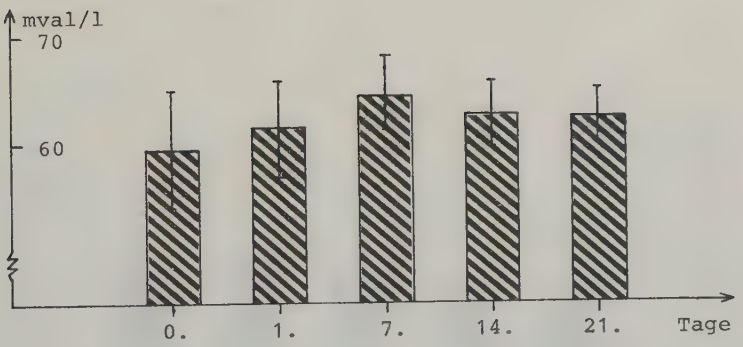


	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	45,5	48,9	58,7	62,4	60,6
s	3,26	3,73	5,07	5,37	5,31
n	30	30	30	30	30

Die Kaliumionenkonzentration steigt während der Lagerung signifikant an ($p < 5\%$).
Vom Ausgangswert 45,5 mval/l auf 48,9 mval/l am 1.Tag, weiter auf 58,7 mval/l am 7. und auf 62,4 mval/l am 14.Tag sind die Anstiege signifikant. Der Abfall von 62,4 mval/l am 14. auf 60,6 mval/l am 21.Tag ist nicht signifikant.
Insgesamt steigt die Kaliumionenkonzentration bis zum 21.Tag um 33,3%, also um ca. 1/3, an, wobei der stärkste Anstieg zwischen dem 1. und 7.Tag erfolgt.

Alle Werte liegen über dem Normalbereich (4,0 - 5,5 mval/l).

4.17 Chlorid

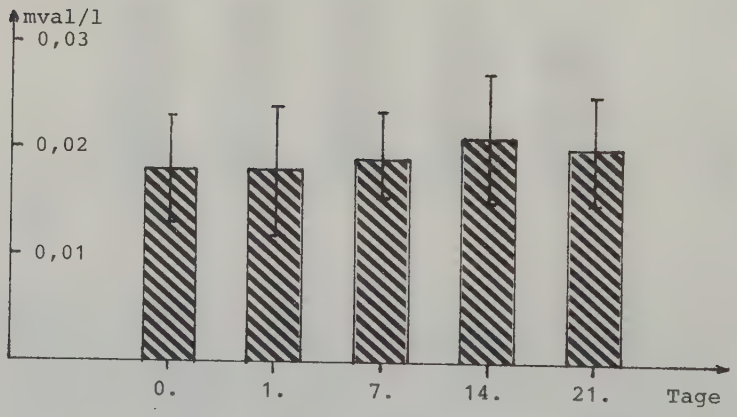


	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	59,4	61,5	64,8	62,9	62,5
s	5,37	4,73	3,91	3,00	2,57
n	30	30	30	30	30

Die Konzentration an Chloridionen verändert sich innerhalb von 21 Tagen signifikant ($p < 5\%$).
Von 59,4 mval/l steigt sie auf 61,5 mval/l am 1. und auf

64,8 mval/l am 7.Tag an, um dann auf 62,9 mval/l am 14. und 62,5 mval/l am 21.Tag wieder abzufallen.
Hierbei ist nur der Anstieg vom 1. zum 7.Tag um 3,3 mval/l signifikant.
Die Chloridionenkonzentration steigt insgesamt um 5% zum 21.Tag an. Dabei erfolgt der signifikante Anstieg zwischen dem 1. und 7.Tag.
Alle Werte liegen unterhalb des Normalbereiches (100,0 - 110,0 mval/l).

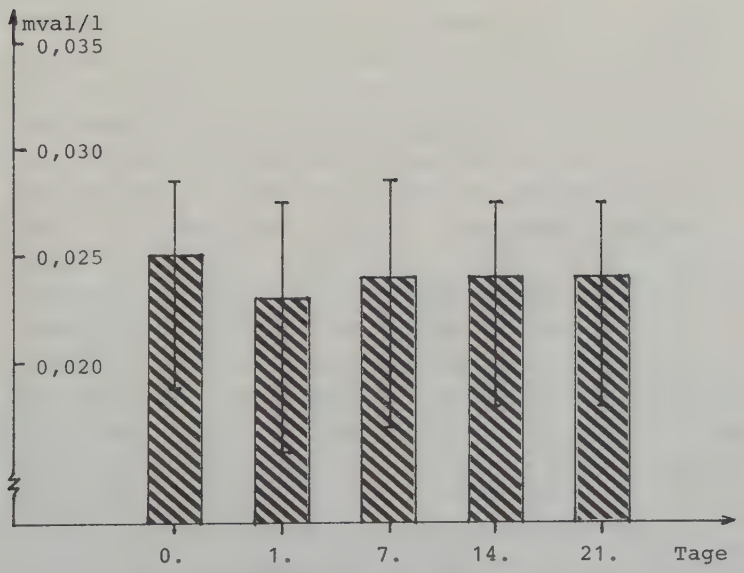
4.18 Zink



	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	0,018	0,018	0,019	0,021	0,020
s	0,005	0,006	0,005	0,006	0,005
n	30	30	30	30	30

Die Zinkionenkonzentrationen unterscheiden sich signifikant (p 5%).
Nach der Aufschlüsselung im Scheffé-Test kann jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Tagen mehr angegeben werden.
Innerhalb des ersten Tages bleibt die Zinkionenkonzentration mit 0,018 mval/l konstant. Sie steigt zum 7.Tag auf 0,019 mval/l und zum 14.Tag auf 0,021 mval/l an, um zum 21.Tag wieder auf 0,019 mval/l abzufallen.
Insgesamt steigt die Zinkionenkonzentration zum 21.Tag um 5,6%, zum 14.Tag sogar um 16,7% an.
Mit Ausnahme des 14-Tage-Wertes liegen alle Werte unterhalb des Normalbereiches (0,021 - 0,046 mval/l).

4.19 Kupfer



	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
$\bar{x}$	0,025	0,023	0,024	0,024	0,024
s	0,006	0,007	0,007	0,006	0,006
n	30	30	30	30	30

Die Kupferionenkonzentration verändert sich während der Lagerung nicht signifikant ($p > 5\%$).
Zwar fällt die Konzentration von 0,025 mval/l auf 0,023 mval/l am 1.Tag ab und steigt auf 0,024 mval/l am 7.Tag wieder an, doch lassen sich hier keine signifikanten Änderungen feststellen. Die Konzentartion bleibt am 14. und 21.Tag mit jeweils 0,024 mval/l konstant.
Mit Ausnahme der Konzentration des Abnahmetages liegen alle Werte unterhalb des Normalbereiches (0,025 - 0,049 mval/l).

V DISKUSSION

5.1 Pyruvat und Lactat

Pyruvat und Lactat sind die Endprodukte der anaeroben Glycolyse. Solange Glucose als Substrat vorhanden ist und verstoffwechselt wird, kommt es mit zunehmender Lagerungsdauer im ACD-Stabilisator zum Anstieg von Pyruvat und Lactat (30). So fand z.B. Junger (39) im ACD-Medium schon nach 24 - 48 Stunden Lactatwerte, die über dem Normalbereich lagen. Eine hohe Lactatkonzentration ihrerseits führt wieder zur weiteren Ansäuerung des Mediums und beeinflußt damit negativ die Glycolyse, deren pH-Optimum bei ca. 8,1 liegt (34,35,65). Nachdem Glucose als Energielieferant verbraucht ist, fallen auch Pyruvat und Lactat wieder auf ihre Ausgangswerte ab (30).

Für die Diskussion dieser Parameter ist es wichtig zu wissen, daß die LDH-Reaktion zwischen der Glycolyse, dem Citratcyclus und dem Pentosephosphatweg eine Schlüsselstellung einnimmt (39,66,68).

Die LDH zählt zu den stabilsten Enzymen der Glycolyse. Ihre Aktivität nimmt im Laufe der Lagerung im ACD-Medium nur wenig ab (16,36,50). Ihr pH-Optimum liegt bei pH 8,5 (35).

Rapoport und Ababei (68) konnten ferner zeigen, daß sowohl eine NAD- als auch eine NADP-abhängige LDH existieren und wiesen Flavinenzyme nach, welche die Koenzyme $NADH_2$ und $NADPH_2$ oxydieren, so daß sich das bei sinkendem pH erwartete Gleichgewicht Lactat/Pyruvat nicht einstellt. Das pH-Optimum dieser $NADH_2$-Oxydasen liegt offensichtlich bei pH 6,4 (68).

Junger (39) und Kuhnle (46) konnten weiter auch den Einfluß des Citratumsatzes auf die Pyruvatkonzentration zeigen. Nach anfänglichem Anstieg des Pyruvats kam es am 8.Tag zum Abfall und am 18.Tag erneut zum Anstieg

der Konzentration. Kuhnle (46) fand einen ähnlichen Verlauf für Citrat, so daß er den Schluß zog, daß es durch Störung des Citratabbaus zum Rückstau und damit zum Anstieg der Pyruvatkonzentration kam.
Die Pyruvatkonzentration der Gruppe 1 lag nun bis zum 7.Tag im Normalbereich. Erst zum 14.Tag erfolgte ein signifikanter Anstieg von 0,076 mmol/l auf 0,675 mmol/l. Zum 21.Tag war keine signifikante Veränderung mehr feststellbar.
Die Lactatkonzentration stieg dagegen schon zum 1.Tag auf 2,48 mmol/l an und überschritt zum 7.Tag mit 9,12 mmol/l den Normalbereich. Weitere Anstiege erfolgten zum 14. und 21.Tag auf insgesamt 15,15 mmol/l am Ende der Lagerungszeit.
Während die Pyruvatkonzentration auf das 15fache ihres Ausgangswertes anstieg, erreichte die Lactatkonzentration das 13fache ihres Ausgangswertes.
Errechnet man den Lactat/Pyruvat-Quotienten, so ergeben sich als Ausgangswerte 19,89 bei pH 7,42; für den 1.Tag 40,49 bei pH 7,42; für den 7.Tag 120,16 bei pH 7,23; für den 14.Tag 18,65 bei pH 7,03 und für den 21.Tag 20,44 bei pH 6,95.
Diese Werte decken sich nicht mit denen von Rapoport und Ababei (68) ermittelten Quotienten. Sie fanden bei pH 7,4 einen Quotienten von 33,7; der auf 17,3 bei pH 6,4 absank. Da die Autoren ihre Untersuchung an frischen Erythrozytenhämolysaten vornahmen, muß der Unterschied in den Konservierungsbedingungen bzw. dem Einfluß anderer Stoffwechselwege gesucht werden:
Der Glucoseumsatz war in unseren Konserven zwischen dem 1. und 7.Tag mit 32,6% am größten (41). Es ist anzunehmen, daß in der ersten Woche Pyruvat zu Lactat umgesetzt wurde. Zum 14. und 21.Tag erfolgte ein stärkerer Anstieg der Pyruvat- als der Lactatkonzentration, so daß dann der Quotient von 120,16 auf 18,65 bzw. 20,44 abfiel. Der Glucoseabbau wurde zwischen dem 7. und 14.Tag geringer. Gleichzeitig sank die 2,3-DPG-Konzen-

tration und die ATP-Konzentration blieb konstant. 2,3-DPG wurde also zu Pyruvat abgebaut, wodurch ATP entstand (41).
Eine weitere Möglichkeit zur Erhöhung der Pyruvatkonzentration zu diesem Zeitpunkt bestand über die Erhöhung der Citratkonzentration:
Zum 14.Tag erfolgte auch tatsächlich ein Anstieg der Citratkonzentration, wenn auch nicht signifikant. Kuhnle (46) ging davon aus, daß nach Absinken des pH auf 6,5 - 6,8 die Enzyme des Citratcyclus zwischen dem 10. und 12.Tag im ACD-Medium inaktiviert waren und sich zwischen dem 13. und 15.Tag ein chemisches Gleichgewicht zwischen Citrat und Aconitsäure einstellte, das zu 80% auf Seiten des Citrat lag. Diese pH-Werte sollen sich im ACD-Medium nach 2 Wochen einstellen (7). Dagegen wurde dieser pH-Wert in Gruppe 1 zum 21.Tag annähernd erreicht. Da Isocitrat zum 14.Tag stark abfiel, Citrat jedoch leicht anstieg, wäre ein Stau zu diesem Zeitpunkt denkbar, der rückwirkend zur Erhöhung der Pyruvatkonzentration gegen Ende der Lagerungszeit beitrug.
Wahrscheinlich ist auch zusätzlich ein stärkerer Einfluß des $NADH_2$-oxydierenden Systems, das das Gleichgewicht der LDH-Reaktion in Richtung Pyruvat verschob. So betrug auch der Lactat/Pyruvat-Qotient am 21.Tag 20,44 bei einem pH-Wert von 6,95 verglichen mit dem von Rapoport und Ababei (68) ermittelten Quotienten von 17 bei pH 6,4.

Im Vergleich zwischen Gruppe 1 und 2 lagen die Pyruvatwerte der Gruppe 1 während der gesamten Lagerungsdauer höher als die der Gruppe 2: am Abnahme- und am 7.Tag um etwa das 2fache, am 21.Tag um etwa das 1,4fache. Beide Kurven verliefen parallel.
Da sich beide Stabilisatorenlösungen nur durch ihren Histidingehalt unterschieden, lag die höhere Pyruvatkonzentration der Gruppe 1 am geringeren Histidin-

gehalt der Stabilisatorenlösung, welcher den pH des Mediums im physiologischeren Bereich hielt als bei Gruppe 2.
Lactat lag ebenfalls mit Ausnahme des Abnahmetages um 2,10 - 2,75 mmol/l höher. Dies dürfte durch das höhere Pyruvatangebot bedingt gewesen sein, aus dem Lactat gebildet wurde. Wieso aber die Lactatkonzentration der Gruppe 1 am Abnahmetag niedriger lag als in der Vergleichsgruppe, kann nicht erklärt werden.
In beiden Versuchsreihen lag der pH-Wert außerhalb des Optimalbereiches der LDH. Der Ausgangswert der Gruppe 2 lag bei pH 7,79, der der Gruppe 1 bei pH 7,42. Da die Aktivität des $NADH_2$-oxydierenden Systems bei pH 8,0 auf 1/6 abgesunken ist (68), wurde das Gleichgewicht der LDH-Reaktion in Gruppe 2 zur Lactatseite hin verschoben, während dies in Gruppe 2 zu Beginn nicht der Fall war.
Die Lactat/Pyruvat-Quotienten betrugen am Abnahmetag jeweils in Gruppe 1 und 2 19,89 bei pH 7,42 gegen 90,00 bei pH 7,79; am 7.Tag 120,16 bei pH 7,23 gegen 189,59 bei pH 7,63 und am 21.Tag 20,44 bei pH 6,95 gegen 22,77 bei pH 7,50.
Wenn auch die Quotienten der beiden Versuchsreihen nicht direkt miteinander verglichen werden können, da sie bei verschiedenen pH-Werten ermittelt wurden, so war doch die Tendenz zum starken Anstieg am 7.Tag und zum Abfalll am 21.Tag in beiden Gruppen deutlich.

5.2 Citratcyclus

Während die Erythrozyten nur zum Teil Enzyme des Citratcyclus besitzen und ihre Energie hauptsächlich aus der anaeroben Glycolyse und dem Pentosephosphatweg beziehen (65,66), besitzen die Leukozyten neben den Glycolyseenzymen alle Enzyme der Atmungskette und des

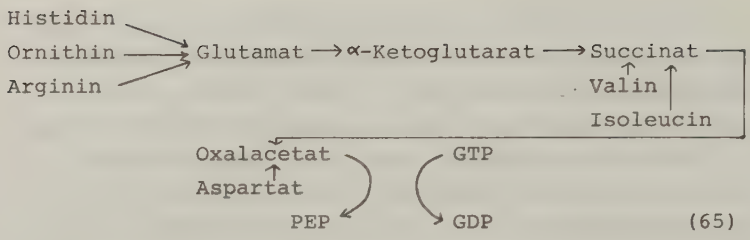
Citratcyclus (13). Konzentration und Umsatz der Aminosäuren, die ebenfalls in den Citratcyclus einmünden, sind wesentlich höher als in roten Blutkörperchen (65). Neben den Leukozyten sind auch die Thrombozyten zum oxidativen Stoffwechsel fähig (66). Ihre Kapazität des Citratcyclus ist jedoch geringer als die der Leukozyten (65).

Bei der Diskussion der Parameter des Citratcyclus kann also weitgehend vom Stoffwechsel der Leukozyten ausgegangen werden.

Die Leukozyten sind nun bei der Konservierung wesentlich empfindlicher als die Erythrozyten. So fällt im ACD-Blut die Anzahl der weißen Blutkörperchen während der ersten Tage rasch ab. Die Zahl der morphologisch veränderten Zellen nimmt zu (52,53). Nach Angaben von Kuhnle (46) ist im ACD-Blut der Untergang der Leukozyten nach ca. 1 Woche zu erwarten. Zu diesem Zeitpunkt werden dann die sich in den Mitochondrien und zum Teil im Zytoplasma der Leukozyten befindenden Enzyme des Citratcyclus freigesetzt. Pyruvat aus der Glycolyse und Citrat, das in hoher Konzentration im Konservierungsmittel vorhanden ist, können dann über den Citratcyclus abgebaut werden (39,46).

Aber nicht nur Pyruvat kann über diesen Stoffwechselweg abgebaut werden. Der Citratcyclus stellt die gemeinsame Endstrecke für die Metaboliten der meisten Bestandteile des Organismus dar (66).

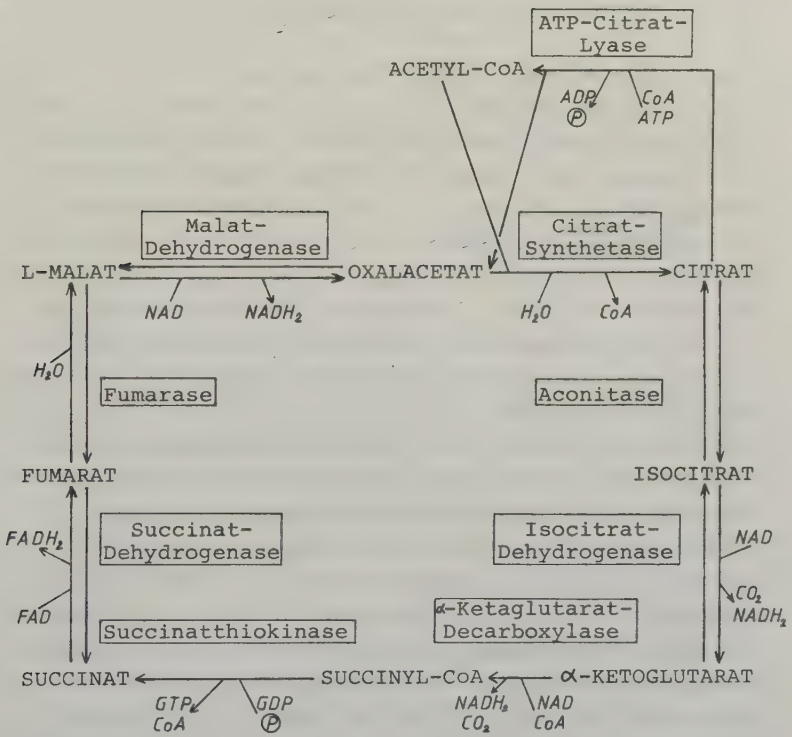
Wichtig ist dabei der Abbau der in der Stabilisatorenlösung enthaltenen Aminosäuren Asparaginsäure und Histidin. Alle Aminosäuren, die in den Citratcyclus einmünden, werden letztlich zu Oxalacetat umgesetzt. Oxalacetat kann auch unter Verbrauch energiereichen Phosphats zu Phosphoenolpyruvat decarboxyliert werden und damit zur Gluconeogenese beitragen:



(65)

Voraussetzung für die Verwendung des Oxalacetats zur Energiegewinnung über die Glycolyse ist allerdings ein hoher $NADH_2$-Anteil und damit eine funktionierende Glycolyse (65).

Zur besseren Übersicht der Reaktionen des Citratcyclus soll zusätzlich folgendes Schema dienen:



(8)

Daraus ist ersichtlich, daß die Aconitase-,Isocitratdehydrogenase (IDH)-,Succinatdehydrogenase (SDH)-,Fumarase- und Malatdehydrogenase (MDH)-Reaktion reversibel sind. Durch das Fließgleichgewicht wird der Substratdurchfluß gefördert, auch wenn das chemische Gleichgewicht der Reaktion auf Seiten des Substrats liegt. Wird der

Umsatz des Citratcyclus durch Inaktivierung seiner Enzyme gestört, so werden sich die entsprechenden Gleichgewichte der einzelnen Reaktionen einstellen.

5.2.1 Citrat, Isocitrat, α-Ketoglutarat

Die Leukozyten der Gruppe 1 fielen kontinuierlich bis zum 14.Tag um 49% ab.
Damit war die Möglichkeit gegeben, daß das im Medium im Überschuß enthaltene Citrat der Stabilisatorenlösung, der Wert liegt ca. 200fach über dem Normalbereich, umgesetzt werden konnte.
Die Citratkonzentration schwankte aber nur um einen Mittelwert von 28,11 µmol/ml. Der geringe Abfall zum 7.Tag, der Anstieg zum 14.Tag um 0,97 µmol/ml und der erneute Abfalll zum 21.Tag um 1,44 µmol/ml waren nicht signifikant.
Für Isocitrat ergab sich eine Steigerung um 49%. Statistisch war aber der Tag des Anstiegs nicht zu sichern. Zu beachten ist hierbei auch die hohe Standardabweichung des 7-Tage-Wertes.
α-Ketoglutarat fiel dagegen zum 1.Tag signifikant um etwa 48% ab und stieg zwischen dem 14. und 21.Tag wieder auf den Ausgangswert an.
Im Gegensatz zu denen von Kuhnle (46) im ACD-Blut gefundenen Werten ließ sich in Gruppe 1 kein signifikanter Nachweis des Citratumsatzes bzw. eines späteren Staus erbringen. Offensichtlich hielten sich Bildung und Umsatz von Citrat die Waage.
Da aber am 14.Tag eine starke Erhöhung der Pyruvatkonzentration eintrat, die nicht aus dem Glucoseumsatz erklärt werden konnte, ist anzunehmen, daß der Umsatz des Citratcyclus zu diesem Zeitpunkt geringer wurde. Nehmen wir also ein Stagnieren des Citratumsatzes zwischen dem 7. und 14.Tag an. Das Fließgleichgewicht zwischen den einzelnen Reaktionspartnern wird dann

gestört und es stellt sich ein neues Gleichgewicht ein. Die α-Ketoglutarat- und die Isocitratkonzentration werden zu Gunsten der Citratkonzentration absinken. Nach der Graphik sanken auch beide Parameter zum 14.Tag ab. Dies ließ sich jedoch statistisch nicht erhärten. Der Anstieg des Isocitrats und des α-Ketoglutarats zum 21.Tag kann dann aber als Störung des chemischen Gleichgewichts durch den Histidinabbau erklärt werden. Histidin mündet über α-Ketoglutarat in den Citratcyclus. Es ist aber nicht anzunehmen, daß der Aminosäurenabbau erst am 21.Tag beginnt, wo bereits der pH auf 6,95 abgesunken ist. Nach Grundmann (28) erfolgt die größte Änderung der Aminosäurenkonzentration zwischen dem 8. und 10.Tag. Junger (39) wies einen starken Ammoniakanstieg am 10.Tag nach. Zum anderen ist bei Abbau des Histidins ein Anstieg des α-Ketoglutarats zu erwarten, was während der 14 Tage nicht der Fall war. Es gibt hierfür zwei Erklärungen:

1. Die Substrate befanden sich im Fließgleichgewicht, so daß sie sofort umgesetzt wurden;
2. Ein leichter α-Ketoglutaratanstieg fand in den untersuchungsfreien Intervallen statt und wurde daher nicht erfaßt.

Für den Anstieg der Isocitratkonzentration zum 7.Tag kann unter diesen Voraussetzungen keine Erklärung gegeben werden.

5.2.2 Fumarat und Malat

Wie die α-Ketoglutaratkonzentration fiel die Fumaratkonzentration zunächst ab, wenn auch erst am 14.Tag. Zum 21.Tag stieg sie wieder auf den Ausgangswert an.
Malat hingegen stieg zwischen dem 1. und 7.Tag signifikant an und blieb dann konstant.
Auch Kuhnle (46) konnte einen Anstieg des Malats nachweisen, während Fumarat zum Ende der Lagerung abfiel.

Nun stehen Malat und Fumarat in einem bestimmten Verhältnis. Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt auf der Seite des Malats, wobei bei sinkendem pH die Malatbildung zunimmt (45). Die von uns ermittelten Malat/Fumarat-Quotienten entsprachen zwar nicht denen von Krebs (45) gefundenen Werten, sie zeigten jedoch auch die Tendenz zur verstärkten Malatbildung bei sinkendem pH. Dabei bildete jedoch der 14-Tage-Wert eine Ausnahme. So ergaben sich für den Abnahme- und den 1.Tag bei pH 7,42 2,40 bzw. 2,22; für den 7.Tag bei pH 7,27 3,27; für den 14.Tag bei pH 7,03 5,25 und für den 21.Tag bei pH 6,95 3,40.
Dies bedeutet, daß am 14.Tag mehr Malat als erwartet zur Verfügung stand, was sich durch den Umsatzstop des Citratcyclus zum 14.Tag erklären läßt.
Das Gleichgewicht wurde also hier gestört und stellte sich offensichtlich zum 21.Tag neu ein, der Malat/Fumarat-Quotient sank wieder auf 3,40 ab.
Weiter wurde die Malatkonzentration durch den Aspartatabbau zu Oxalacetat beeinflußt. Liegt viel Oxalacetat vor, so kann die MDH gehemmt werden (8,17,33). Die Malatkonzentration würde sich somit erhöhen, was auch zum 7.Tag der Fall war. Zum 14.Tag trug dann noch die Hemmung des Citratumsatzes zur Malaterhöhung und damit zur entsprechenden Gleichgewichtseinstellung Malat/Fumarat bei. Eine hohe Citratkonzentration kann nämlich das Gleichgewicht der Citratsyntethase nach links verschieben und so über die Erhöhung der Oxalacetatkonzentration zur Veränderung der Malatkonzentration führen (78).
Alle Werte mit Ausnahme der Citrat- und Malatkonzentration lagen zu Beginn unterhalb der von Burkhardt (10) ermittelten Normalwerte. Möglicherweise liegt dies an der von uns untersuchten Population.

5.2.3 Nachtrag (zweite Erklärung)

Die vorhergegangene Diskussion stützte sich auf die Annahme, daß der Umsatz des Citratcyclus zum 14.Tag gestört war. Die Gründe für diese Annahme wurden dargelegt.
Man kann die Ergebnisse aber noch auf folgende Art interpretieren:
Da die Konzentrationen von Isocitrat, α-Ketoglutarat und Fumarat zum 21.Tag nach vorhergehendem Abfall wieder anstiegen, liegt der Schluß nahe, daß es erst zwischen dem 14. und 21.Tag zum Stau kam.
Der fraglich signifikante Anstieg des Isocitrats und der konstante Verlauf des α-Ketoglutarats zum 7.Tag könnten dann durch den Einfluß des Histidinabbaus erklärt werden. Offensichtlich kam es zu diesem Zeitpunkt zu einem Rückstau der Substrate in Richtung Isocitrat, was nur dann möglich war, wenn die α-Ketoglutaratdecarboxylase das durch den Histidinabbau entstandene Substratangebot an α-Ketoglutarat nicht sofort umsetzen konnte. Dies bedeutet, daß der Citratcyclus durch den Histidinabbau vorübergehend zwischen dem 1. und 7.Tag in seinem Fließgleichgewicht gestört wurde, das sich erst zum 14. Tag wieder einstellen konnte.
Zwischen dem 14. und 21.Tag erfolgte dann ein Umsatzstop durch Inaktivierung der entsprechenden Enzyme.
Folglich wurde für die Pyruvatkonzentration ein Anstieg zum 7., ein Abfall zum 14. und wieder ein Anstieg zum 21.Tag erwartet. Dies war nicht der Fall.
Auch wurde der Malat/Fumarat-Quotient erst zum 14.Tag durch ein erhöhtes Angebot an Malat beeinflußt. Dies also zu einem Zeitpunkt, an dem der Umsatz im Citratcyclus wieder normal ablaufen sollte.
Aus diesen Gründen erscheint mir diese zweite Erklärung für nicht vertretbar.

5.3 pH

Der pH-Wert des Blutplasmas ist das Resultat umfassender Regulationen. Unter normalen Verhältnissen wird er innerhalb enger Grenzen gehalten. So liegt der physiologische pH-Wert bei pH 7,4 und schwankt zwischen 7,36 und 7,44. Oberhalb bzw. unterhalb dieser Grenzen spricht man bereits von Alkalose bzw. Azidose.
Da der pH-Wert über die Aktivitätsabhängigkeit der Enzyme von der Wasserstoffionenkonzentration einen Einfluß auf den Stoffwechsel der Blutzellen ausübt, ist es in der Blutkonservierung wichtig, diesen pH-Wert möglichst konstant zu halten.
Der sich ändernde pH beeinflußt weiter über die Wechselwirkung der Wasserstoffionen mit den intrazellulären Ionen den Zellturgor und die Membranpermeabilität für verschiedene Ionen (65). Die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist pH-abhängig, das MCV steigt mit fallendem pH (65) und die Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins wird bei Ansäuerung nach links verschoben, was eine stärkere Sauerstoffaffinität bedeutet und somit bei nachfolgender Transfusion zur schlechteren Sauerstoffabgabe der Erythrozyten führt (43,65,80).
Da bei dieser Untersuchung der pH-Wert des Blutplasmas bestimmt wurde, die meisten Stoffwechselvorgänge jedoch in den Erythrozyten stattfinden, ergibt sich die Frage, ob extra- und intrazellulärer pH in einem bestimmten Verhältnis stehen.
Nach Minakama et al. (54) stehen extrazellulär und intrazellulär gemessene Wasserstoffionenkonzentration in einem linearen Verhältnis. In ACD-konservierten Erythrozyten stellt sich außerdem eine pH-Differenz zwischen Extra- und Intrazellularraum von 0,1 ein, wobei der Intrazellularraum alkalischer ist (80).
Wir können daher aus den im Plasma gemessenen pH-Werten auf die pH-Werte in den Erythrozyten schließen.
Zu Beginn der Lagerung lagen nun die pH-Werte der Gruppe 1

noch im physiologischen Bereich bei pH 7,42.
ACD-Konserven haben dagegen initial einen pH von 7,0 - 7,1. Dies liegt an der saueren Stabilisatorenlösung, die einen pH von 5,0 hat (4), gegenüber 7,2 der von uns verwendeten Stabilisatorenlösung.
Der pH-Wert fiel nach dem 1.Tag kontinuierlich ab auf zunächst 7,23 am 7., 7,03 am 14. und 6,95 am 21.Tag. Er lag dann ab dem 7.Tag unterhalb des Normalbereiches von 7,36 - 7,44. Dies entsprach einem Abfall um 6,4%. Die kontinuierliche Ansäuerung ab dem 1.Tag ist sicherlich auf die ablaufende anaerobe Glycolyse zurückzuführen, deren Endprodukt Lactat ist.
Weiterhin wird der pH-Wert durch das im Citratcyclus entstehende CO_2 beeinflußt (46). Wasser und CO_2 bilden unter physiologischen Bedingungen folgendes Gleichgewicht:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

CO_2 und Wasser reagieren zu Kohlensäure, welche in Hydrogencarbonat und Wasserstoffionen dissoziiert. Die Löslichkeit des Kohlendioxids hängt vom CO_2-Partialdruck ab. Da die Blutkonserve ein geschlossenes System darstellt, führt eine pCO_2-Erhöhung auch zur erhöhten Löslichkeit des CO_2 und zur Verschiebung der obigen Reaktionsgleichung nach rechts und damit zur Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration.
Nach der Dissoziation zu HCO_3^- kann dieses im Austausch gegen Cl^- die Zelle verlassen. Die im Erythrozyten sich ansammelnden Wasserstoffionen führen zur Ansäuerung, die unter physiologischen Bedingungen durch das Hämoglobin weitgehend abgepuffert wird. Unter Konservierungsbedingungen und zunehmender Ansäuerung durch Abbauprodukte aus der anaeroben Glycolyse ist dies jedoch sicher nicht mehr der Fall.
Zur Ansäuerung tragen also zwei Mechanismen bei:
Zum einen das aus der anaeroben Glycolyse entstehende

Lactat, zum anderen das aus dem Citratumsatz enstehende CO_2.
Ersteres konnten wir anhand der zunehmenden Lactatkonzentration zeigen. In wieweit die zweite Möglichkeit zur pH-Senkung beitrug, läßt sich jedoch nicht genau bestimmen, da die Bestimmung des CO_2-Partialdrucks in den Konserven nicht ohne weiteres möglich war und von uns daher nicht durchgeführt wurde.
Kuhnle (46), der den Citratcyclus in ACD-Konserven untersuchte, fand eine signifikante Veränderung der Citratkonzentration, die zum 12.Tag um 1,2 µmol/ml abfiel. Bei diesem Substratumsatz entstanden 9 mmol/l CO_2.
In Gruppe 1 änderte sich jedoch die Citratkonzentration nicht signifikant, wenn auch Schwankungen bis zu 1,4 µmol/ml auftraten, so daß wahrscheinlich die Ansäuerung durch den Citratumsatz nicht so stark war. Beachtlich ist aber, daß trotz der starken Lactatzunahme der pH-Wert nur wenig unter den Neutralpunkt abfiel. Foth (21) und Munz(56) konnten im Vergleich zu ACD-Konserven zeigen, daß dies auf der Pufferwirkung des Histidins beruhte.

Vergleicht man nun die pH-Werte der Gruppe 1 mit denen der Gruppe 2, so läßt sich dieser Puffereffekt durch Histidin ebenfalls zeigen.
Zwar verliefen beide pH-Kurven nicht parallel, was bedeutet, daß noch andere Einflüsse eine Rolle spielten, jedoch lagen die Werte der Gruppe 1 unter denen der Gruppe 2, bei der eine höhere Histidinkonzentration verwendet wurde und daher der pH weit im alkalischen Bereich bei pH 7,79 - 7,50 lag.
Zusätzlich konnten wir zeigen, daß der pH-Abfall in Gruppe 1 offensichtlich schneller vor sich ging. Wir führen dies auf einen rascheren Umsatz der Glucose zurück, obwohl die pH-Werte außerhalb des Optimalbereichs für die Schlüsselenzyme der Glycolyse lagen. Wahrscheinlich spielte hier die Aktivierung

durch Magnesiumionen eine entscheidende Rolle (41). Insgesamt aber lagen die Werte der Gruppe 1 im physiologischeren Bereich als die der Vergleichsgruppe.

5.4 Osmolarität

Die Osmolarität beeinflußt weitgehend die Struktur und damit auch die Funktion der Erythrozyten.
Für die Stabilisatorenlösung bedeutet dies, daß ihre Osmolarität möglichst im physiologischen Bereich bei 330 - 350 mosmol/l liegen soll, um keine negativen Auswirkungen auf die Erythrozyten zu besitzen.
Dies war jedoch in Gruppe 1 nicht der Fall. Schon zu Beginn der Lagerung war das Plasma mit 397 mosmol/l hyperosmolar, was auf den Einfluß der Stabilisatorenlösung schließen läßt.
Schaible (77) stellte im Mg-L-Aspartat-ACD-Stabilisator eine ebenfalls zu Beginn der Lagerung vorhandene Hyperosmolarität fest. Er führte dies auf den Gehalt an Mg-L-Aspartat zurück.
Während der 21tägigen Lagerung schwankte die Osmolarität zwischen 395 und 413 mosmol/l, wobei bereits am 1.Tag ein Gipfel von 407 mosmol/l und gegen Ende eine Steigerung um 13 mosmol/l erreicht wurden.
Die Erhöhung der Osmolarität kann auf die Veränderung der Ionenkonzentrationen im Extrazellulärraum zurückgeführt werden. Anderseits bedingt die Hyperosmolarität des Mediums einen Flüssigkeitsausstrom aus den Erythrozyten, was wieder zu Verdünnungseffekten im Plasma und auch zur Senkung der Osmolarität führt. Schaible (77) konnte diesen Verdünnungseffekt im Mg-L-Aspartat-ACD-Stabilisator im Vergleich zum reinen ACD-Stabilisator nachweisen.

Im Vergleich mit Gruppe 2 lagen an allen Untersuchungstagen die Werte der Gruppe 1 signifikant höher.
Die Autoren der Vergleichsgruppe konnten keine Aussage

über den Einfluß des Histidins auf die Osmolarität des Plasmas machen, da ihnen Vergleichswerte zu ACD-konserviertem Blut fehlten.
Da die Histidinkonzentration in Gruppe 1 niedriger, die Osmolarität aber höher als in Gruppe 2 war, ist auszuschließen, daß Histidin selbst die Osmolarität erhöhte. Beide Kurven verliefen nicht parallel. Dies deutet darauf hin, daß andere Faktoren neben dem Histidin zur Osmolaritätserhöhung in Gruppe 1 beitrugen.

5.5 Erythrozyten

Die Erythrozyten gewinnen ihre Energie hauptsächlich über die anaerobe Glycolyse und den Pentosephosphatweg. Im Gegensatz zu den Leukozyten fehlen ihnen Mitochondrien und damit die Fähigkeit zum oxidativen Stoffwechsel (1). Gemäß den Stoffwechselveränderungen während der Lagerung unterliegen die Erythrozyten auch morphologischen Veränderungen. So fand Kläger (40) am Ende der Lagerungszeit im ACD- und Mg-L-Aspartat-ACD-Stabilisator häufiger Schistozyten, d.h. fragmentierte Erythrozyten. Poikilozytisch veränderte Zellen traten mit zunehmender Lagerungsdauer deutlich häufiger auf.
Der Abfall der Erythrozyten in Gruppe 1 verlief parallel mit dem Hämatokrit- und Hämoglobinabfall. Alle Werte befanden sich am Abnahmetag im Normalbereich und fielen innerhalb der ersten 24 Stunden um 1/4 des Ausgangswertes ab. Während der drei folgenden Wochen erfolgte keine signifikante Änderung mehr.
Dies bedeutet, daß die Mehrzahl der Erythrozyten schon zu Beginn zugrunde ging.
Da die Ausgangswerte direkt aus dem Venenblut bestimmt wurden, ist nicht auszuschließen, daß durch die Abnahmetechnik ein Teil der Zellen zerstört wurde. Offensichtlich fand aber auch innerhalb der ersten 24 Stunden eine Hämolyse statt, die später noch zunahm.

So wiesen bereits am Abnahmetag 20%, am 1.Tag 40% und am 7.Tag alle Plasmaüberstände der Konserven eine Rotfärbung auf.
Rapoport (66) versteht unter Hämolyse die Schädigung der Erythrozytenmembran, was den Austritt von Hämoglobin zur Folge hat. Sie erfolgt in hypotonem Medium als osmotische Hämolyse, als Membranhämolyse durch unmittelbare Schädigung der Zellmembran und als Stoffwechselhämolyse durch die ATP-Verarmung der Zellen.
Nach Bessis (3) führen osmotische, physikalische und chemische Schädigungen zur Hämolyse, wobei er Hämolyse auch als Diffusion des Hämoglobins durch die intakte Zellmembran definiert.
Eine osmotische Hämolyse ist auszuschließen, da unser Medium hyperosmolar war und die Erythrozyten unter diesen Bedingungen Stechapfelform annehmen. Tatsächlich lag in den Konserven der Gruppe 1 das MCV mit 80 μ^3 bereits am Abnahmetag unter dem Normalbereich und nahm zwischen dem 1. und 7.Tag weiter signifikant ab.
Eine chemische Hämolyse scheint unwahrscheinlich, da Histidin und Aspartat physiologisch im Organismus vorkommen und eine Schädigung der Membran durch diese Substanzen nicht bekannt ist.
Magnesiumionen, die in der Stabilisatorenlösung vorhanden waren, tragen nach Rapoport (66) zur Komplementaktivierung bei. Fischer et al. (18) konnten im Aktivserum mit 5 mM EDTA und 5 mM Magnesium eine Hämolyserate von 56% nach 24 Stunden Inkubation bei 37°C feststellen. Da in Gruppe 1 der Magnesiumgehalt über dem Normalbereich lag, war eine Aktivierung des Komplementsystems möglich. Fischer und Haupt (19) wiesen bei Inkubation der Erythrozyten bei 4°C noch zytotoxische Aktivität bis zu einer Verdünnung 1:16 nach. Allerdings fallen die Proteinkomponenten des Komplementsystems nach 3 Wochen im ACD-Stabilisator auf unter 50% ab (7). Für den K-Mg-Aspartat-Stabilisator liegen keine Werte vor. Möglicherweise liegt aber innerhalb der ersten 24 Stunden

noch genügend aktivierbares Komplement vor, so daß dieser Einfluß eine Rolle spielen könnte.
Kommt zusätzlich durch Stoffwechselverarmung eine Hämolyse in Betracht?
Einige Autoren wiesen auf die Bedeutung des ATP-Gehalts für die Struktur und Funktion der Erythrozytenmembran hin (3,51,66,67,83). Haug (30) wies im ACD-Stabilisator bei ATP-Abfall eine erhöhte Hämolyse nach. Sinkt der ATP-Gehalt auf 70%, so verliert die Membran ihre Deformierbarkeit (83). Zellen, die an ATP verarmen, zeigen Stechapfelformbildung mit Fragmentierung der Membran, d.h. Abgabe von Membranstücken (3). Dies bedeutet eine Reduzierung der Zelloberfläche und führt zu Veränderung des Volumen/Oberflächen-Quotienten, was ein Hauptfaktor für die Hämolyse darstellt (83).
Zwar sank der ATP-Gehalt in Gruppe 1 innerhalb 24 Stunden auf 67,4%, da jedoch auch die Erythrozytenzahl, also die Zahl der ATP-Lieferanten, absank, ergab sich für den ATP-Gehalt pro Erythrozyt, errechnet aus ATP-Konzentration durch Erythrozytenzahl, ein Abfall auf 88,17%, von $0{,}093 \cdot 10^{-12}$mmol auf $0{,}082 \cdot 10^{-12}$mmol.
Der Normalwert für den ATP-Gehalt eines Erythrozyten liegt bei $0{,}135 \cdot 10^{-12}$mmol (25).
Das bei der Hämolyse frei werdende ATP kann durch in der Zelle vorliegende ATPasen abgebaut werden, die bei der Zellzerstörung aktiviert werden (66). Doch besteht auch für diese ATPasen die Aktivitätsminderung durch pH und Temperatur. Zwar lag die Temperatur mit 4°C zu tief, aber der pH-Wert befand sich noch im Optimalbereich von 7,0 - 10,0 (34).
Geht man davon aus, daß das frei werdende ATP abgebaut wurde, so ist der ATP-Abfall am Anfang z.T. auf die Zerstörung der Erythrozyten zurückzuführen. Ob der Abfall des ATP-Gehalts pro Erythrozyt auf 88,17% zur Stoffwechselverarmung und damit zur Hämolyse ausreichte, ist fraglich. Dieser Effekt spielte sicher später eine Rolle, als der ATP-Gehalt auf $0{,}049 \cdot 10^{-12}$mmol und damit auf

52,69% abfiel. Da dann die Erythrozytenzahl nicht mehr abfiel, unterlag die Membran offensichtlich Veränderungen, die nicht zur Lyse selbst, wohl aber weiter zu Permeabilitätsstörungen führten.

5.6 Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)

Neben der Osmolarität beeinflußt auch der sich ändernde pH-Wert den Zellturgor und damit auch das Volumen der Erythrozyten.
Nach Raderecht (65) schwellen die Zellen mit steigender Wasserstoffionenkonzentration an und der Hämatokrit steigt als Folge der Volumenzunahme.
In Gruppe 1 jedoch fiel der Hämatokrit vom Abnahmetag zum 1. Tag signifikant um 1/4 ab und korrelierte so gut mit dem Erythrozytenabfall.
Ein genauerer Wert für die Volumenschwankungen der Erythrozyten ist aber das MCV. Erwartungsgemäß sollte also das MCV steigen. Zwischen dem 1. und 7.Tag erfolgte aber ein Abfall um 4,7% und gegen Ende der Lagerungszeit wieder ein Anstieg auf den Ausgangswert, obwohl der pH-Wert zum 7.Tag signifikant abfiel. Wahrscheinlich verhinderte die schon am Abnahmetag über dem Normalbereich liegende Osmolarität diesen pH-Effekt. Zwar fiel auch die Osmolarität ab, ihre Werte lagen aber immer noch im hyperosmolaren Bereich.
Während der zweiten und dritten Woche mußte sich die pH-Senkung um 6,4% gegenüber der Osmolaritätssteigerung um 3% stärker auswirken, da innerhalb dieser Zeit das MCV wieder seinen Ausgangswert erreichte.

5.7 Hämoglobin, Hämatokrit

Der Hämoglobin- und Hämatokritabfall korrelierte gut mit dem Abfall der Erythrozytenzahl zum 1.Tag.

Da die Leukozytenzahl bis zum 14.Tag kontinuierlich um 49% abfiel, der Hämatokrit sich aber nur zu Beginn änderte und die Leukozytenzahl um drei Zehnerpotenzen niedriger lag als die Erythrozytenzahl, ist anzunehmen, daß der Hämatokritabfall durch den Erythrozytenabfall bedingt war.
Der von uns gemessene Hämoglobinwert wurde aus den zuvor hämolysierten Erythrozyten bestimmt. Er gibt also den Hämoglobingehalt aller in der Lösung enthaltener Erythrozyten wieder. Nach 24 Stunden waren 1/4 der Erythrozyten zerfallen und gaben ihr Hämoglobin ins Plasma ab. Folglich mußte der Gesamthämoglobingehalt sinken. Dies stimmt mit dem gemessenen Wert überein, der um 1/4 zum 1.Tag hin abfiel.
Berechnet man noch den Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten nach der Formel: MCH =(Hb·10) : (Ery-zahl) in pg (70), so sieht man, daß er sich in den ersten 24 Stunden nicht änderte mit 29,98 pg am Abnahme- und 29,41 pg am 1.Tag, was danach zu erwarten war.

5.8 Leukozyten

Die Leukozytenzahl fiel kontinuierlich bereits nach 24 Stunden bis zum 14.Tag um 49% ab. Bis zum 7.Tag lag der Wert noch im Normalbereich.
Enzyme des Citratcyclus wurden also schon zu Beginn der Lagerung freigesetzt. Der Abfall entsprach annähernd denen von Lutzeyer (52) und Hurn (34) gemachten Angaben über den ACD-Stabilisator.
Die Bedeutung des Leukozytenzerfalls für die Parameter des Citratcyclus wurde schon im Kapitel über den Citratcyclus erläutert.

5.9 Kationen: Natrium, Kalium

Wie in anderen Zellen finden wir auch in den Erythrozyten eine höhere Kalium- und eine niedrigere Natriumkonzentration verglichen mit dem Plasma. Die Aufrechterhaltung dieses Verhältnisses stellt eine Stoffwechselleistung dar, deren Energiebedarf durch ATP bestritten wird. Vermutlich wird 1/3 der bei der Glycolyse frei werdenden Energie für den aktiven Kationentransport verwendet (66). In der Membran der Erythrozyten wurden zwei verschiedene ATP spaltende Systeme gefunden, eine sog. I-ATPase, die vermutlich für die Aufrechterhaltung der Scheibenform und Deformierbarkeit der Erythrozyten eine Rolle spielt, und eine sog. S-ATPase, die dem aktiven Transport von Kationen dient (6). Sie wird auch Transport-ATPase genannt und ist durch Natrium-, Kalium- und Magnesiumionen aktivierbar. Insgesamt werden 2 Kaliumionen ein-, 3 Natriumionen ausgeschleußt und 1 ATP-Molekül verbraucht (76).
Durch die Lagerung bei 4°C wird nun die passive Diffusion durch die Zellmembran wenig beeinflußt (33). So strömt Kalium entlang dem Konzentrationsgradienten ins Plasma und Natrium ins Zellinnere. Da kein aktiver Ausgleich mehr erfolgt, ist dagegen die Funktion der Transport-ATPase beeinträchtigt. Untersuchungen von Grobecker et al. (26) ergaben, daß nach 95 Tagen Lagerung im ACD-Medium das Enzym durch Natrium- und Kaliumionen noch aktivierbar war, wogegen schon nach 21 Tagen der aktive Transport total erloschen war. Sie folgerten daraus, daß der sich einstellende ATP-Mangel für den Funktionsverlust der Transport-ATPase verantwortlich ist.
Preißler et al. (64) konnten weiter zeigen, daß die Transport-ATPase temperaturabhängig ist. Es tritt eine Aktivitätsminderung ein, wenn die Umgebungstemperatur gesenkt wird, so wie es bei der Lagerung von Blutkonserven üblich ist. Trotz Sättigung mit ATP reicht dann die

Aktivität des Enzyms nicht mehr aus, um die normale Elektrolytverteilung zu gewährleisten.
Dieser Faktor und der Erythrozytenzerfall trugen sicher innerhalb der ersten Woche zur Erhöhung der Kaliumionenkonzentration bei.
Da die Kaliumionenkonzentration schon nach 24 Stunden signifikant anstieg von 45,5 mval/l auf 48,9 mval/l, die Natriumionenkonzentration zwar leicht, jedoch nicht signifikant von 113,3 mval/l auf 111,7 mval/l abfiel, ist anzunehmen, daß diese Änderung hauptsächlich auf den Zerfall der Erythrozyten während der ersten 24 Stunden zurückzuführen war.
Allerdings erfolgt der Natriumioneneinstrom langsamer nach dem schon frühzeitig stattfindenden Kaliumionenausstrom (11,34), so daß sich hierdurch die zunächst konstante Natriumionenkonzentration auch erklären läßt.
Der bereits am Abnahmetag auf das 10fache überhöhte Kaliumionenwert ist auf die im Stabilisator enthaltene hohe Kaliumionenkonzentration zurückzuführen.
Da aber der Stabilisator I 112 mg Kaliumionen enthielt (42), was 97,4 mval/l entspricht, am Abnahmetag aber nur 45,5 mval/l nachweisbar waren, mußte bereits nach dem Durchmischen der Konserven K-Aspartat in die Erythrozyten gelangt sein. Da trotz Erythrozytenzerfalls diese Ausgangskonzentration nicht mehr erreicht wurde, kann man davon ausgehen, daß zumindest ein Teil des K-Aspartats auch später in der Zelle verblieb.
Die niedrige Natriumionenkonzentration zu Beginn könnte durch einen Verdünnungseffekt entstanden sein, der durch das aus den Erythrozyten ausströmende Wasser bedingt war (s. Osmolarität).
Zwischen dem 1. und 7.Tag erfuhr die Kaliumionenkonzentration ihren größten Anstieg um 9,8 mval/l und die Natriumionenkonzentration ihren größten Abfall um 12,7 mval/l.
Sicher spielte hier die Temperaturhemmung der Transport-ATPase eine Rolle. Der ATP-Abfall von 0,49 mmol/l auf 0,29 mmol/l beeinflußte die Transport-ATPase offensichtlich

nicht. Nach Gárdos (24) bedingt letztlich der 2,3-DPG-Abfall die Geschwindigkeit des infolge ATP-Mangels auftretenden Kaliumionenaustritts. Der Kaliumionenausfluß erfolgt erst, wenn die 2,3-DPG-Konzentration auf 5 - 10% des Ausgangswertes abgefallen ist (24).
In Gruppe 1 fiel aber die 2,3-DPG-Konzentration erst zwischen dem 7. und 21.Tag auf 17,8% ab (41). Trotzdem erfolgte die größte Änderung der Kationenkonzentration zwischen dem 1. und 7.Tag. Der Kaliumionenanstieg in der zweiten Woche ist mit dem 2,3-DPG-Abfall vereinbar, auch wenn dieser nur auf 17,8% erfolgte. Die Natriumionenkonzentration blieb hier wieder bis zum 21.Tag konstant. Möglich ist auch der Einfluß des pH-Wertes in der zweiten und dritten Woche. Er fiel von 7,03 am 14. auf 6,95 am 21.Tag ab und lag damit an beiden Tagen außerhalb des pH-Optimums der ATPase von 7,0 - 10,0 (41).

5.10 Anionen: Chlorid

Neben dem aktiven Transport von Ionen gibt es noch die passive Diffusion von Ionen entlang einem Konzentrationsgradienten bis zur Einstellung des Donnan-Gleichgewichts. Da Ioneneffluxe nicht immer mit Wasserverlusten gekoppelt sind, kommt es zu Konzentrationsänderungen im Extrazellulärraum.
Weiter bestehen Austauschvorgänge für Kationen gegen Kationen und Anionen gegen Anionen. So z.B. der Austausch von Chlorid- gegen Hydroxydionen. Auch diese Austauschvorgänge erfolgen entlang einem Konzentrationsgradienten und sind vom Stoffwechsel abhängig (17,56).
Wichtig ist, daß an der Erythrozytenmembran für Anionen und Kationen unterschiedliche Membranwiderstände bestehen (14,47,61). Der Widerstand der Membran ist für Anionen mehrere 100 000mal geringer als für Kationen und der Durchfluß an Anionen steigt mit sinkendem pH-Wert (61). Während der ersten 24 Stunden lag der pH-Wert der Gruppe 1

mit 7,42 noch im Normalbereich. Die Chloridionenkonzentration lag jedoch schon zu Beginn mit 59,4 mval/l deutlich unterhalb des Normalbereichs. Neben Verdünnungseffekten ist noch wahrscheinlich, daß schon Austauschvorgänge zwischen Chlorid- und Hydroxylionen stattgefunden haben. Nach Crandell et al. (14) erfolgt die Permeabilitätssteigerung für diese Ionen bei Ansäuerung des umgebenden Mediums sehr rasch. Da im Laufe der Lagerung eine kontinuierliche Ansäuerung bis auf 6,95 erfolgte, erwartet man, daß die Chloridionenkonzentration weiterhin abnimmt. Dies war jedoch nicht der Fall. Vielmehr erfolgte zum 7.Tag ein signifikanter Anstieg um 3,3 mval/l, zum 14.Tag fiel die Konzentration wieder leicht ab um 1,9 mval/l, was nicht signifikant war, und erreichte am 21.Tag eine um 3,1 mval/l signifikant höhere Konzentration als der Ausgangswert.
Möglich ist hier der Einfluß des im Citratcyclus entstandenen CO_2, das mit Wasser zu Kohlensäure reagiert, die in HCO_3^- und Wasserstoffionen dissoziiert (s. pH). Das dabei enstehende HCO_3^- kann die Erythrozytenmembran durchdringen und wird zum Teil gegen Chloridionen ausgetauscht (66). Die Chloridionenkonzentration im umgebenden Medium wurde dadurch erhöht.

5.11 Spurenelement: Zink

Zink zählt neben Kupfer zu den Spurenelementen, das heißt, daß es für Säugetiere lebensnotwendig ist (66).
Seine Serumkonzentration liegt bei 100 - 120 µg/100 ml (9). Etwa 3% des gesamten Blutzinks findet sich in den Leukozyten, deren Konzentration damit um das 25fache höher liegt als die der Erythrozyten (13).
Ein Drittel der Zinkionen ist an noch nicht bekannte Serum-α_2-Makroglobuline gebunden. Von den restlichen zwei Drittel ist der größte Teil an Albumin gebunden, wo er mit der Imidazolgruppe des Histidins in Interaktion tritt,

möglicherweise als Dreierkomplex zwischen Histidinresten des Albumins, Zinkionen und freiem L-Histidin (79). Histidin besitzt für Zinkionen die größte Affinität und ist wahrscheinlich auch der wichtigste Transportträger (62). Es ist bekannt, daß Zinkionen als Zink-Histidin-Komplex besser resorbiert und ausgeschieden werden und sich dadurch ein zuviel oder zuwenig an Histidin auf den Zinkionengehalt negativ auswirkt (s. Histidin).
Zinkionen sind im Stoffwechsel von Bedeutung als Kofaktoren vieler Enzyme, so der Alkoholdehydrogenase, der alkalischen Phosphatase, der Carboxypeptidase, der Carboanhydratase, der Lactatdehydrogenase und der Aldolase (29,62), wobei Zinkionen unterschiedliche Affinität zu diesen Enzymen besitzen (63).
Es gibt Anhaltspunkte, nach denen Zinkionen eine bedeutende Rolle bei der Stabilisierung von Biomembranen spielen (62). Sie sind notwendig für die DNA- und RNA-Bildung (12,48). Zinkmangel kann die Zellteilung blockieren und so auch die Wundheilung beeinträchtigen (71,78). Da eine negative Zinkbilanz nach größeren Operationen und besonders nach Verbrennungen auftritt und somit die Verfügbarkeit der körpereigenen Zinkvorräte stark beeinträchtigt ist, scheint manchen Autoren bei polytraumatisierten Patienten eine Zinksubstitution zur Unterstützung der Wundheilung sinnvoll (78). Da solche Patienten häufig Bluttransfusionen benötigen, sollte auch der Zinkionengehalt der Blutkonserven nicht zu niedrig sein.
Die Zinkionenkonzentration der Gruppe 1 lag schon zu Beginn knapp unterhalb des Normalbereiches.
Wie schon bei der Besprechung der Osmolarität erwähnt, kann dies auf Verdünnungseffekten beruhen. Andererseits ist es auch denkbar, daß Zinkionen durch Komplexbildung mit Histidin in die Zellen aufgenommen wurden, zumal die Stabilitätskonstante für die Komplexbildung mit Histidin höher liegt als die für Aspartat (69) und Histidin wie Aspartat in die Zelle aufgenommen werden kann.

Die Zinkionenkonzentration der Gruppe 1 stieg bis zum 21.Tag um 5,6%, zum 14.Tag sogar um 16,7% des Ausgangswertes. Dies widerspricht den Angaben von Munz (56), die keine Konzentrationsänderung feststellen konnte. Allerdings lagen deren Werte so extrem hoch, daß sie einen Fehler in der Bestimmung annehmen mußte. Wir haben daher auf einen Vergleich verzichtet.
Zur Erhöhung der Konzentration zum 14.Tag konnte der Zerfall der Leukozyten beitragen, die ja reich an Zinkionen sind und bis zum 14.Tag zerfielen. Weshalb es aber zum 21.Tag wieder zu einem Abfall der Zinkionenkonzentration kam, kann nicht erklärt werden, zumal zu diesem Zeitpunkt sicher keine Zink-Histidin-Komplexe mehr in die Zellen aufgenommen wurden.
Wichtig ist, daß keine zu hohen und keine zu niedrigen Zinkionenkonzentrationen in den Konserven vorlagen, was bei einer Transfusion einerseits zu toxischer Schädigung des Empfängerorganismus, andererseits zu Zinkmangelsymptomen führen kann.
Mit im Durchschnitt 0,021 mval/l, was 0,275 mg/100 ml entspricht, lag die Zinkionenkonzentration noch über dem von Rapoport (66) angegebenen unteren Grenzwert von 0,1 mg/100 ml.
Obwohl der Gesamtgehalt an Zinkionen im Serum bestimmt wurde und so keine Aussage über den an Histidin gebundenen Anteil möglich ist, dürfen wir annehmen, daß die im Stabilisator enthaltene Menge Histidin sich nicht nachteilig auf die freie Zinkionenkonzentration auswirkte, da wir keine Hemmung zinkabhängiger Enzyme beobachteten.

5.12 Spurenelement: Kupfer

Kupfer kommt nach Buddecke (8) im Organismus in einer Konzentration von 90 µg/100 ml Serum vor.
Davon sind 96% an Caeruloplasmin gebunden, 4% sind locker mit Serumalbumin assoziiert (8). Es ist Bestandteil vieler

oxydierender Enzyme, so der Cytochromoxydase, der Diphenoloxydase, der Tyrosinhydroxylase, der Uricase, der Superoxiddismutase und der Aminoxydase (66). Damit spielt es für den Abbau von Aminosäuren und den Ablauf der Atmungskette eine wichtige Rolle.
Mangel an Kupferionen erzeugt eine mikrozytäre Anämie und Störung des Eisenstoffwechsels (66), wobei der genaue Mechanismus noch nicht bekannt ist (5).
Kupferionen bilden wie Zinkionen mit Histidin und Aspartat Chelatkomplexe.
Im Gegensatz zur Zinkionenkonzentration fand aber in Gruppe 1 keine signifikante Änderung der Kupferionenkonzentration während der 21tägigen Lagerung statt. Die Werte lagen nur wenig unterhalb des Normalbereiches.
Im Prinzip bestehen für die Kupferionenkonzentrationen die gleichen Überlegungen wie für die Zinkionenkonzentrationen:
Verdünnungseffekte konnten zur Verringerung beitragen, aber auch das Abwandern der Kupferionen als Kupfer-Histidin- oder Kupfer-Aspartat-Komplexe in die Zellen.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurden Veränderungen der Parameter des Citratcyclus, der Elektrolyte und der Blutwerte in 30 Blutkonserven mit einem K-Mg-Aspartat-ACD-Stabilisator mit Histidinzusatz am Abnahmetag, 1., 7., 14. und 21.Tag der dreiwöchigen Lagerung.
Die Parameter Pyruvat, Lactat, pH und Osmolarität des Abnahme-, 7. und 21.Tages konnten mit Parametern einer Untersuchung von Foth (21) und Munz (56) an Blutkonserven mit einem K-Mg-Aspartat-ACD-Stabilisatior mit 1,65fach höheren Histidinkonzentration verglichen werden.
Es ergaben sich folgende Veränderungen:
Mit dem Anstieg des Lactats und dem aus dem Citratcyclus entstehenden CO_2 ergab sich eine kontinuierliche Ansäuerung des Blutes bis wenig unter den Neutralpunkt.
Trotz ungünstigerer pH-Werte für die Glycolyseenzyme erfolgte ein rascherer Glucoseabbau als in der Vergleichsgruppe. Dem entsprechend lagen die Pyruvat- und Lactatwerte mit Ausnahme des Ausgangswertes von Lactat höher als in der Vergleichsgruppe.
Aufgrund der geringeren Histidinkonzentration und damit der geringeren Pufferwirkung lagen die pH-Werte insgesamt niedriger. Die Osmolarität dagegen lag höher, wofür keine Erklärung gegeben werden konnte.
Der starke Pyruvatanstieg zum 14.Tag ließ auf einen Umsatzstop im Citratcyclus schließen. Entsprechende Veränderungen der Parameter des Citratcyclus waren, wenn auch statistisch nicht signifikant, nachweisbar.
Bei den Blutwerten zeigte sich ein starker Abfall der Erythrozyten innerhalb der ersten 24 Stunden und entsprechend fielen der Hämatokrit- und die Hämoglobinwerte ab. Als Ursache des Erythrozytenabfalls wurden mechanische Schädigung bei der Blutabnahme und Komplementaktivierung durch Magnesiumionen angenommen, während eine Hämolyse durch ATP-Verarmung erst in der 2. und 3.Woche

in Frage kam. Die Änderung des MCV zeigte die Beeinflussung der Blutzellen durch pH und Osmolarität.
Die Kaliumionenkonzentration stieg und die Natriumionenkonzentration fiel entsprechend der Inaktivierung der Ionenpumpe. Dabei war die Inaktivierung in der 1.Woche auf die niedrige Lagerungstemperatur und in der 2. und 3.Woche auf die ATP-Verarmung der Erythrozyten zurückzuführen.
Der Anstieg der Chloridionenkonzentration wurde auf einen Austausch gegen HCO_3^- zurückgeführt.
Für Zinkionen ergab sich eine Steigerung der Konzentration , was mit dem Zerfall der Leukozyten in Zusammenhang stand. Da die Anfangskonzentration unter dem Normalbereich lag, wurde ein Eindringen der Zinkionen in die Zellen, möglicherweise als Zink-Histidin-Komplex, angenommen.
Die Kupferionenkonzentration blieb dagegen konstant.
Alle Elektrolytkonzentrationen dürften durch Verdünnungseffekte durch Schrumpfung der Erythrozyten und dadurch bedingtem Flüssigkeitsausstrom in den Extrazellulärraum noch zusätzlich beeinflußt worden sein.

Insgesamt kann gesagt werden, daß die Verringerung der Histidinkonzentration eine Verbesserung des pH-Wertes und des Glycolyseablaufs darstellte; bezüglich der Osmolarität jedoch eine Verschlechterung.
Da für alle anderen Parameter kein Vergleich zu K-Mg-Aspartat-ACD-Stabilisatoren mit und ohne Histidinzusatz vorlag, kann in dieser Arbeit keine Aussage über eine Verbesserung oder Verschlechterung des Citratcyclus und des Elektrolythaushalts durch die verwendete Histidinkonzentration gemacht werden.

VII TABELLARISCHER ANHANG

7.1 Pyruvat (mmol/l), Gruppe 1

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	———	———	———	———	———
2	———	———	———	———	———
3	———	———	———	———	———
4	———	———	———	———	———
5	———	———	———	———	———
6	———	———	———	———	———
7	———	———	———	———	0,731
8	———	———	———	———	1,093
9	———	———	———	———	0,550
10	———	———	———	———	0,603
11	———	———	———	———	0,724
12	———	———	———	———	0,751
13	0,072	0,109	0,069	0,594	0,987
14	0,043	0,063	0,063	0,606	0,916
15	0,036	0,080	0,109	0,863	0,972
16	0,040	0,082	0,062	0,787	0,968
17	0,040	0,082	0,098	0,719	0,851
18	0,051	0,082	0,069	0,508	0,643
19	0,065	0,063	0,065	0,824	0,760
20	0,082	0,063	0,082	0,815	0,623
21	0,076	0,063	0,058	0,706	0,599
22	0,067	0,060	0,053	0,704	0,822
23	0,080	0,060	0,060	0,809	0,815
24	0,078	0,069	0,045	0,695	0,650
25	0,043	0,036	0,100	0,650	0,838
26	0,042	0,036	0,089	0,586	0,451
27	0,045	0,045	0,054	0,561	0,688
28	0,054	0,045	0,092	0,545	0,625
29	0,036	0,038	0,145	0,570	0,536
30	0,054	0,029	0,054	0,599	0,596

7.2 Pyruvat (mmol/l), Gruppe 2

n	Abnahmetag	7.Tag	21.Tag
1	0,000	0,047	0,608
2	0,000	0,011	0,593
3	0,000	0,020	0,596
4	0,052	0,028	0,605
5	0,026	0,052	0,541
6	0,063	0,071	0,623
7	0,049	0,019	0,572
8	0,045	0,044	0,481
9	0,047	0,047	0,662
10	0,035	0,036	0,681
11	0,076	0,041	0,671
12	0,042	0,041	0,461
13	0,010	0,024	0,595
14	0,016	0,033	0,606
15	0,011	0,016	0,575
16	0,011	0,025	0,578
17	0,008	0,034	0,000
18	0,014	0,016	0,577
19	0,043	0,161	0,573
20	0,028	0,062	0,534
21	0,022	0,008	0,346
22	0,031	0,018	0,544
23	0,022	0,008	0,538
24	0,022	0,028	0,513

7.3 Lactat (mmol/l), Gruppe 1

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	0,90	2,45	7,47	11,10	13,04
2	0,96	2,61	9,31	12,94	13,86
3	1,37	2,54	8,31	10,76	12,52
4	1,63	2,69	8,80	11,87	12,76
5	1,32	2,41	5,95	10,95	13,01
6	0,65	1,79	6,02	8,09	11,49
7	1,74	2,95	8,80	11,90	14,92
8	1,30	2,41	8,79	12,39	14,59
9	1,74	3,36	8,67	13,53	15,32
10	1,21	2,51	8,72	14,10	16,14
11	1,08	2,27	7,66	12,47	13,45
12	0,93	2,05	8,51	12,47	13,29
13	2,25	4,47	12,39	15,00	17,93
14	1,55	2,90	10,33	13,99	15,32
15	1,11	3,39	12,80	16,22	19,23
16	0,72	1,99	9,85	11,66	15,97
17	0,73	3,28	10,30	12,71	15,97
18	1,08	2,61	8,67	11,90	13,86
19	1,27	2,15	8,46	12,63	15,00
20	1,63	2,41	9,05	12,88	16,95
21	1,01	2,07	9,31	13,73	15,32
22	1,21	2,48	9,80	14,51	16,30
23	0,73	1,96	8,66	9,47	15,73
24	0,75	2,05	8,00	12,96	14,92
25	0,70	2,89	11,00	14,11	15,89
26	0,69	1,53	7,35	10,76	13,86
27	0,67	1,79	10,69	12,88	16,88
28	0,82	2,28	9,78	15,00	17,77
29	0,47	1,79	9,70	11,74	15,81
30	0,98	2,41	10,30	12,63	17,36

7.4 Lactat (mmol/l), Gruppe 2

n	Abnahmetag	7.Tag	21.Tag
1	4,53	9,30	15,93
2	4,37	7,40	13,13
3	5,20	7,80	14,32
4	7,05	9,60	15,53
5	3,52	7,17	14,45
6	6,88	7,78	15,26
7	1,72	8,34	12,10
8	2,17	7,10	10,18
9	2,56	6,93	11,46
10	1,13	6,37	11,72
11	1,17	8,13	12,78
12	1,23	8,12	13,45
13	0,75	5,01	6,53
14	1,12	3,76	8,80
15	1,65	———	10,52
16	1,16	5,64	10,17
17	0,73	7,09	13,92
18	1,37	4,89	10,68
19	1,91	7,21	8,45
20	2,16	5,76	10,44
21	1,85	7,37	16,30
22	2,01	7,00	9,64
23	1,89	7,10	11,09
24	1,63	7,85	16,61

7.5 Citrat (µmol/ml)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	20,57	22,94	23,57	24,78	25,31
2	22,46	26,61	26,41	33,12	23,57
3	22,09	27,57	29,88	27,38	20,34
4	22,15	28,78	27,76	27,04	25,55
5	21,96	22,90	23,38	28,44	26,99
6	21,94	23,53	28,34	25,07	24,97
7	34,37	30,99	27,72	26,75	25,98
8	27,86	31,19	26,51	29,88	25,59
9	27,86	30,90	25,69	30,03	27,47
10	30,85	26,94	33,26	29,07	30,16
11	33,11	32,49	25,98	27,96	29,45
12	30,27	29,74	30,37	29,60	28,05
13	27,38	31,04	30,03	28,29	35,19
14	35,19	27,86	32,20	31,96	31,72
15	37,07	32,87	27,86	32,39	31,48
16	34,42	28,58	31,72	28,92	24,97
17	32,45	25,98	27,62	30,51	28,34
18	30,99	31,04	29,88	26,17	28,05
19	29,11	29,40	27,04	27,76	27,47
20	28,44	30,56	24,10	26,56	29,50
21	26,17	29,26	24,78	29,02	24,79
22	28,87	28,87	28,58	29,55	24,20
23	30,46	29,02	24,68	27,86	26,51
24	28,34	28,68	28,15	28,34	26,90
25	17,83	26,70	26,17	28,34	23,04
26	28,10	24,44	23,91	24,92	25,69
27	27,36	31,62	31,72	30,37	28,10
28	31,09	29,40	27,23	30,17	29,31
29	32,78	31,43	24,58	32,87	27,14
30	27,57	30,37	30,22	25,55	28,92

7.6 Isocitrat (µmol/ml)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	———	———	———	0,230	0,310
2	———	———	———	0,500	0,370
3	———	———	———	0,410	0,380
4	———	———	———	0,690	0,500
5	———	———	———	0,310	0,180
6	———	———	———	0,200	0,240
7	0,100	0,130	0,160	0,100	0,121
8	0,120	0,140	0,140	0,090	0,093
9	0,110	0,170	0,170	0,110	0,151
10	0,110	0,130	0,100	0,080	0,116
11	0,150	0,120	0,190	0,100	0,111
12	0,100	0,120	0,120	0,090	0,144
13	0,103	0,108	0,446	0,199	0,222
14	0,124	0,161	0,330	0,169	0,184
15	0,093	0,096	0,262	0,166	0,134
16	0,083	0,108	0,565	0,285	0,416
17	0,096	0,106	0,691	0,393	0,330
18	0,055	0,091	0,297	0,197	0,227
19	0,091	0,194	0,078	0,103	0,176
20	0,086	0,229	0,101	0,129	0,376
21	0,086	0,118	0,081	0,103	0,159
22	0,083	0,156	0,068	0,121	0,187
23	0,088	0,146	0,101	0,224	0,232
24	0,081	0,123	0,093	0,124	0,376
25	0,337	0,113	0,103	0,149	0,144
26	0,168	0,116	0,118	0,134	0,144
27	0,244	0,126	0,091	0,129	0,118
28	0,338	0,103	0,116	0,136	0,252
29	0,186	0,126	0,106	0,091	0,179
30	0,179	0,108	0,086	0,151	0,194

7.7 α-Ketoglutarat (µmol/ml)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	0,008	0,003	0,003	0,002	0,004
2	0,009	0,005	0,000	0,002	0,002
3	0,008	0,004	0,002	0,003	0,004
4	0,013	0,002	0,005	0,004	0,003
5	0,007	0,004	0,003	0,001	0,000
6	0,009	0,001	0,004	0,001	0,000
7	0,005	0,000	0,002	0,001	0,003
8	0,003	0,000	0,000	0,002	0,006
9	0,004	0,000	0,000	0,001	0,005
10	0,005	0,000	0,000	0,002	0,005
11	0,008	0,000	0,002	0,002	0,005
12	0,001	0,000	0,003	0,000	0,002
13	0,003	0,002	0,003	0,000	0,001
14	0,002	0,002	0,005	0,002	0,002
15	0,002	0,002	0,007	0,000	0,001
16	0,003	0,003	0,008	0,003	0,008
17	0,003	0,002	0,005	0,002	0,002
18	0,002	0,003	0,002	0,002	0,002
19	0,004	0,006	0,002	0,004	0,006
20	0,003	0,004	0,002	0,002	0,002
21	0,002	0,004	0,002	0,002	0,002
22	0,004	0,003	0,002	0,000	0,004
23	0,004	0,005	0,002	0,000	0,004
24	0,002	0,004	0,002	0,003	0,005
25	0,003	0,002	0,001	0,001	0,005
26	0,003	0,003	0,005	0,005	0,005
27	0,005	0,003	0,002	0,002	0,005
28	0,009	0,003	0,004	0,000	0,006
29	0,002	0,002	0,004	0,000	0,005
30	0,008	0,002	0,001	0,000	0,006

7.8 Fumarat (µmol/ml)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	0,040	0,092	0,115	0,015	0,000
2	0,016	0,032	0,082	0,000	0,025
3	0,026	0,055	0,125	0,000	0,010
4	0,006	0,025	0,110	0,025	0,027
5	0,000	0,050	0,114	0,010	0,035
6	0,000	0,015	0,117	0,007	0,010
7	0,025	0,045	0,025	0,052	0,022
8	0,050	0,080	0,070	0,000	0,045
9	0,067	0,087	0,060	0,027	0,037
10	0,075	0,047	0,017	0,000	0,105
11	0,055	0,085	0,025	0,025	0,052
12	0,062	0,060	0,000	0,000	0,000
13	0,055	0,085	0,087	0,047	0,067
14	0,050	0,052	0,087	0,047	0,077
15	0,077	0,072	0,010	0,080	0,082
16	0,137	0,092	0,035	0,050	0,120
17	0,060	0,025	0,149	0,072	0,072
18	0,045	0,087	0,015	0,057	0,087
19	0,050	0,085	0,065	0,037	0,042
20	0,067	0,067	0,057	0,057	0,060
21	0,040	0,065	0,057	0,027	0,092
22	0,072	0,087	0,057	0,012	0,065
23	0,065	0,047	0,050	0,012	0,105
24	0,065	0,072	0,050	0,027	0,052
25	0,082	0,045	0,027	0,067	0,047
26	0,072	0,060	0,017	0,040	0,045
27	0,050	0,072	0,019	0,082	0,055
28	0,042	0,070	0,019	0,037	0,057
29	0,005	0,082	0,025	0,085	0,037
30	0,057	0,057	0,019	0,085	0,057

7.9 Malat (µmol/ml)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	0,126	0,178	0,207	0,250	0,200
2	0,142	0,215	0,203	0,290	0,180
3	0,126	0,181	0,234	0,340	0,250
4	0,146	0,181	0,203	0,230	0,210
5	0,098	0,166	0,195	0,280	0,180
6	0,162	0,178	0,195	0,410	0,190
7	0,180	0,160	0,220	0,200	0,242
8	0,130	0,150	0,210	0,230	0,200
9	0,120	0,160	0,140	0,210	0,188
10	0,120	0,140	0,190	0,210	0,217
11	0,130	0,120	0,140	0,180	0,205
12	0,120	0,100	0,010	0,020	0,027
13	0,120	0,149	0,203	0,203	0,312
14	0,139	0,129	0,264	0,254	0,146
15	0,103	0,132	0,190	0,244	0,176
16	0,100	0,127	0,234	0,200	0,132
17	0,098	0,183	0,244	0,200	0,146
18	0,127	0,120	0,029	0,188	0,142
19	0,127	0,122	0,239	0,190	0,212
20	0,132	0,122	0,166	0,185	0,195
21	0,232	0,127	0,300	0,190	0,166
22	0,154	0,127	0,195	0,183	0,146
23	0,151	0,122	0,195	0,178	0,154
24	0,112	0,098	0,205	0,190	0,146
25	0,081	0,171	0,178	0,183	0,146
26	0,078	0,093	0,154	0,154	0,183
27	0,083	0,112	0,205	0,198	0,176
28	0,093	0,105	0,176	0,205	0,181
29	0,083	0,089	0,207	0,185	0,173
30	0,090	0,107	0,205	0,166	0,178

7.10 pH Gruppe 1

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	——	——	——	——	——
2	——	——	——	——	——
3	——	——	——	——	——
4	——	——	——	——	——
5	——	——	——	——	——
6	——	——	——	——	——
7	7,36	7,40	7,26	7,10	7,03
8	7,39	7,41	7,25	7,12	7,07
9	7,42	7,47	7,31	7,17	7,13
10	7,40	7,42	7,22	7,09	7,00
11	7,40	7,45	7,33	7,17	7,04
12	7,48	7,47	7,29	7,15	7,06
13	7,45	7,40	7,23	6,97	6,83
14	7,44	7,46	7,28	7,05	6,93
15	7,48	7,48	7,36	7,05	6,93
16	7,48	7,45	7,25	7,00	6,92
17	7,49	7,44	7,22	7,02	6,91
18	7,42	7,42	7,22	7,01	6,90
19	7,38	7,34	7,03	7,03	6,95
20	7,41	7,37	7,21	7,03	6,93
21	7,39	7,39	7,16	6,98	6,89
22	7,43	7,37	7,17	7,00	6,95
23	7,42	7,40	7,21	7,01	6,98
24	7,43	7,40	7,23	7,01	6,98
25	7,41	7,43	7,20	6,96	6,97
26	7.43	7,43	7,19	6,99	6,90
27	7,41	7,42	7,20	6,94	6,90
28	7,43	7,46	7,16	6,92	6,83
29	7,40	7,43	7,25	6,94	6,93
30	7,39	7,35	7,16	6,91	6,85

7.11 pH Gruppe 2

n	Abnahmetag	7.Tag	21.Tag
1	———	8,05	7,37
2	———	7,99	7,23
3	———	8,04	7,36
4	———	8,04	7,34
5	———	7,93	7,25
6	———	8,02	7,24
7	7,75	7,42	7,70
8	7,72	7,49	7,68
9	7,74	7,48	7,68
10	7,81	7,51	7,70
11	7,77	7,49	7,71
12	7,76	7,47	7,57
13	7,64	7,58	7,47
14	7,73	7,67	7,74
15	7,68	7,59	7,70
16	7,68	7,65	7,56
17	7,72	7,63	7,09
18	7,62	7,53	7,62
19	8,02	7,84	7,36
20	7,93	7,81	7,49
21	7,93	7,87	7.85
22	7,90	7,75	7,53
23	8,02	7,87	———
24	7,90	7,77	7,42
25	7,93	7,81	6,85

7.12 Osmolarität (mosmol/l), Gruppe 1

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	390	408	360*	395*	415*
2	409	415	370*	418*	405*
3	410	420	375*	398*	400*
4	415	415	390*	400*	410*
5	390	405	370*	405*	415*
6	405	410	370*	400*	410*
7	395	420	390*	420*	400*
8	390	410	380*	425*	390*
9	400	412	385*	420*	400*
10	400	402	400*	430*	410*
11	400	405	385*	425*	400*
12	400	400	400*	420*	400*
13	400	430*	425*	405*	410*
14	415	410*	425*	420*	405*
15	410	420*	420*	420*	425*
16	405	405*	430*	405*	400*
17	410	400*	420*	410*	410*
18	410	415*	425*	400*	415*
19	385*	405*	405*	415*	420*
20	380*	400*	375*	405*	415*
21	380*	415*	380*	415*	405*
22	380*	405*	400*	415*	405*
23	375*	390*	385*	420*	385*
24	375*	410*	385*	410*	410*
25	390	380	390*	420*	410*
26	380	385	390*	390*	420*
27	390	410	405*	420*	425*
28	410	405	405*	415*	430*
29	405	405	395*	420*	430*
30	395	400	420*	420*	425*

* = hämolytisch

7.13 Osmolarität (mosmol/l), Gruppe 2

n	Abnahmetag	7.Tag	21.Tag
1	———	400	395*
2	———	385	385*
3	———	390	395*
4	———	400	395*
5	———	390	390*
6	———	385	385*
7	395	380	365*
8	390	395	385*
9	400	385	380*
10	398	375	380*
11	397	385	380*
12	400	380	375*
13	390	385	365*
14	380	395	380*
15	385	390	395*
16	380	382	390*
17	380	390	395*
18	385	390	360*
19	400	400*	365*
20	360	320*	355*
21	375	320*	365*
22	370	300*	365*
23	400	325*	———
24	370	300*	360*
25	375	305*	370*

* = hämolytisch

7.14 Erythrozyten ($\cdot 10^6/mm^3$)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	3,99	3,40	3,01	3,28	2,92
2	5,03	3,74	3,83	3,89	3,79
3	5,05	3,76	3,76	4,03	4,09
4	4,63	3,36	3,54	3,64	3,49
5	4,29	3,26	3,19	3,40	3,31
6	4,03	3,25	2,95	3,00	3,25
7	4,15	3,23	3,36	3,14	3,17
8	4,99	3,60	3,79	3,64	3,72
9	5,21	3,71	3,76	3,75	3,50
10	4,94	3,72	3,71	3,64	3,51
11	4,98	3,85	3,69	3,64	3,72
12	4,93	3,71	3,70	3,70	3,59
13	5,08	3,84	3,94	3,78	3,84
14	5,32	3,97	4,02	3,89	4,00
15	6,12	4,42	4,50	4,49	4,68
16	4,73	3,46	3,51	3,65	3,76
17	4,27	3,41	3,18	3,08	3,10
18	4,35	3,22	3,25	3,28	3,24
19	5,29	4,78	4,48	4,50	4,38
20	4,15	3,27	3,49	3,34	3,28
21	4,32	3,28	3,16	3,14	3,10
22	4,54	3,71	3,64	3,53	3,51
23	4,48	3,40	3,36	3,36	3,50
24	4,17	3,16	3,14	3,15	3,03
25	4,72	3,68	3,61	3,37	3,55
26	4,14	3,15	3,24	3,09	2,96
27	4,27	3,08	3,11	2,13	2,37
28	4,59	3,28	3,22	3,25	3,24
29	4,42	3,13	3,10	3,04	3,11
30	4,17	3,07	2,97	2,95	3,00

7.15 Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) (μ^3)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	76	80	72	75	74
2	77	80	73	74	76
3	77	81	73	77	76
4	84	88	83	83	83
5	76	82	76	77	77
6	74	79	72	73	72
7	87	84	82	78	80
8	87	85	83	79	81
9	81	78	76	74	75
10	82	80	79	74	76
11	78	76	74	71	73
12	82	80	77	75	78
13	74	73	69	72	78
14	81	79	75	76	85
15	75	74	70	73	78
16	83	83	78	79	86
17	83	81	77	78	84
18	79	80	75	77	85
19	61	59	59	61	62
20	76	74	75	79	80
21	80	78	82	84	85
22	76	74	75	77	80
23	77	75	80	81	84
24	83	82	83	86	86
25	94	89	87	90	87
26	83	79	77	80	87
27	90	84	82	85	81
28	83	78	77	80	87
29	90	84	83	87	82
30	91	85	82	84	93

7.16 Hämatokrit (%)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	30,5	26,9	22,5	25,4	22,3
2	38,8	29,5	27,6	29,8	29,5
3	39,0	30,0	28,4	32,0	31,8
4	39,0	29,1	30,4	31,2	29,8
5	33,2	26,7	25,0	27,2	26,0
6	30,2	25,3	22,0	22,7	24,0
7	37,7	28,4	28,7	24,7	25,7
8	44,9	31,8	32,7	28,6	30,2
9	43,8	30,2	29,8	27,6	26,5
10	41,7	31,0	30,3	27,0	27,0
11	40,2	30,3	28,4	26,0	27,1
12	42,0	30,9	29,9	27,9	28,2
13	37,6	28,0	28,5	28,5	30,0
14	42,7	31,4	31,5	31,0	34,0
15	45,8	32,8	32,9	34,3	36,5
16	39,2	28,8	28,8	30,2	32,5
17	35,3	27,2	25,6	25,2	26,4
18	34,5	25,8	25,6	26,4	27,5
19	37,2	29,4	26,4	29,0	28,8
20	32,8	25,5	26,4	28,2	28,0
21	35,9	27,0	26,1	28,4	28,3
22	36,0	28,7	27,4	29,1	30,0
23	36,0	26,8	27,0	29,2	31,3
24	36,0	27,3	26,3	28,9	28,1
25	43,7	33,1	29,5	32,4	33,1
26	34,0	25,2	23,5	26,5	24,4
27	37,8	26,4	24,0	19,7	21,0
28	37,6	26,0	23,2	28,0	26,5
29	29,3	26,7	24,2	28,2	27,2
30	37,2	26,6	22,8	26,6	26,4

7.17 Hämoglobin (g/100 ml)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	11,9	9,7	9,1	9,3	8,5
2	15,3	11,1	11,1	11,4	11,3
3	15,5	10,8	11,5	11,4	12,2
4	15,6	11,1	11,6	11,6	11,3
5	13,2	9,8	9,6	10,0	10,2
6	12,1	9,4	9,8	8,7	9,7
7	13,0	10,0	11,5	9,8	9,9
8	16,2	11,7	13,5	11,8	12,1
9	15,7	11,3	12,4	11,5	10,7
10	15,2	11,3	12,6	11,3	10,7
11	14,5	11,1	11,7	10,7	10,8
12	15,7	11,6	12,7	11,6	11,3
13	14,4	10,6	10,8	10,4	10,6
14	16,5	11,8	11,9	11,6	11,9
15	17,9	12,6	12,7	12,8	13,2
16	14,4	10,4	10,5	10,9	11,3
17	12,8	10,2	9,5	9,1	9,1
18	13,0	9,4	9,3	9,5	9,5
19	13,0	10,2	9,4	9,9	9,7
20	12,1	10,1	10,0	9,9	9,7
21	13,3	9,8	9,6	9,6	9,6
22	13,1	10,4	10,3	10,2	10,4
23	13,2	9,8	9,7	10,0	10,6
24	12,8	9,4	9,4	9,6	9,5
25	15,4	11,7	11,6	11,0	11,5
26	11,7	8,8	9,2	8,9	8,3
27	13,2	9,3	9,8	6,4	7,1
28	13,2	9,3	9,3	9,6	9,2
29	13,6	9,6	9,7	9,6	9,5
30	12,6	9,1	8,9	9,0	9,1

7.18 Leukozyten (·1000/mm³)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	5,0	4,6	3,4	3,2	2,0
2	4,6	9,1	2,1	2,7	1,9
3	6,5	4,2	3,1	2,5	2,4
4	4,7	5,4	2,0	1,7	1,8
5	4,6	5,1	2,3	2,1	1,7
6	4,1	5,2	2,4	1,3	1,7
7	6,2	6,2	6,0	2,6	3,0
8	6,3	5,1	4,9	1,7	2,4
9	5,1	4,0	4,2	1,9	4,6
10	5,5	4,9	4,8	2,2	2,4
11	4,1	4,2	3,3	1,6	1,5
12	4,5	5,0	2,9	1,7	1,8
13	6,6	5,2	6,4	3,6	3,7
14	5,9	4,6	4,5	3,0	3,0
15	5,6	4,6	4,2	3,0	2,5
16	6,4	5,1	5,5	5,1	3,8
17	6,3	5,4	2,4	2,7	2,7
18	6,1	5,2	4,7	3,2	2,9
19	6,8	5,3	5,1	4,9	4,4
20	6,8	5,7	5,5	4,5	4,6
21	5,4	4,7	4,5	3,1	2,7
22	4,2	3,3	3,9	2,8	2,6
23	5,4	5,8	3,3	2,5	2,5
24	5,3	4,8	4,2	3,2	3,0
25	4,2	3,5	3,3	2,2	2,7
26	5,4	4,5	4,5	3,3	4,6
27	5,1	3,8	3,5	1,8	2,2
28	8,9	6,7	4,3	3,6	4,1
29	5,6	4,0	4,0	3,6	3,3
30	4,2	3,1	3,3	3,0	2,4

7.19 Natrium (mval/l)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	107,8	102,7	93,3	93,8	94,1
2	97,0	99,9	87,8	91,7	85,5
3	106,8	105,1	95,0	85,7	86,7
4	108,8	107,3	90,2	90,3	88,3
5	113,8	109,5	96,5	98,9	95,5
6	109,6	109,0	99,3	97,8	91,2
7	107,3	109,9	104,0	102,0	107,0
8	104,4	109,0	96,0	97,0	97,0
9	109,9	107,2	95,0	98,0	103,0
10	110,5	106,4	106,0	102,0	108,0
11	107,0	107,1	102,0	98,0	103,0
12	109,8	110,3	105,0	100,0	105,0
13	108,0	109,0	102,6	103,4	106,2
14	111,0	105,0	102,6	106,7	110,7
15	112,0	107,0	96,8	104,2	102,5
16	113,0	107,0	107,1	104,6	102,9
17	115,0	106,0	107,2	112,3	111,6
18	108,0	114,0	112,4	110,4	115,1
19	123,4	118,1	108,5	98,9	101,5
20	124,8	119,3	105,6	96,3	103,0
21	115,7	116,1	103,9	102,4	98,5
22	121,6	117,0	104,7	98,8	96,5
23	122,7	117,3	102,1	98,5	103,0
24	118,7	118,5	110,9	102,2	102,6
25	120,0	117,2	98,8	98,2	96,2
26	123,8	118,7	106,3	102,1	101,3
27	114,0	118,6	101,4	102,5	101,6
28	119,4	118,0	96,6	101,1	101,5
29	118,8	116,4	97,3	100,4	94,8
30	115,8	124,2	106,2	100,7	105,0

7.20 Kalium (mval/l)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	46,1	47,5	56,5	67,9	67,1
2	42,3	55,4	65,4	69,8	64,8
3	44,8	49,4	69,8	62,5	61,2
4	49,6	54,3	57,5	65,5	63,3
5	42,2	46,9	57,3	61,0	57,2
6	47,2	50,9	56,4	59,0	60,4
7	46,1	49,3	66,6	69,0	62,0
8	42,5	46,3	57,3	74,0	58,0
9	40,1	46,4	55,1	63,0	55,0
10	41,5	44,7	50,7	58,0	52,0
11	41,7	48,9	53,2	60,0	54,0
12	40,6	43,3	64,9	59,0	52,0
13	51,0	59,0	66,0	68,2	70,1
14	48,0	51,0	58,3	61,8	66,5
15	47,0	54,0	63,0	65,6	71,1
16	45,0	47,0	56,7	59,1	62,5
17	45,0	49,0	56,1	58,2	59,7
18	48,0	46,0	49,6	52,4	56,0
19	48,8	53,7	65,6	71,2	69,1
20	44,1	46,7	54,8	59,4	61,9
21	46,4	48,6	57,6	58,0	59,2
22	45,8	52,8	60,5	62,3	62,6
23	44,6	46,9	58,0	60,8	55,0
24	45,5	47,0	56,2	57,9	60,4
25	45,0	49,1	63,2	70,5	68,7
26	39,4	41,9	49,4	52,7	54,2
27	49,2	50,0	60,6	66,9	58,3
28	49,8	47,5	59,9	58,8	59,3
29	51,4	49,3	58,0	61,8	60,7
30	45,5	45,3	57,3	58,3	56,0

7.21 Chlorid (mval/l)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	61,5	59,8	64,0	61,8	59,9
2	50,5	56,1	62,9	60,9	61,1
3	53,5	55,2	56,0	58,4	62,8
4	55,5	60,5	62,7	63,7	62,4
5	61,6	62,4	65,1	63,7	62,9
6	61,4	62,6	65,9	67,7	63,3
7	54,3	58,3	63,0	60,6	62,0
8	52,4	58,0	62,0	57,0	60,0
9	56,0	59,9	63,0	62,0	64,0
10	54,6	57,7	60,0	60,0	61,0
11	51,8	56,6	63,0	61,0	61,0
12	57,4	62,3	60,0	61,0	63,0
13	57,0	56,0	60,7	60,3	61,7
14	55,0	57,0	63,2	62,8	63,1
15	54,0	52,0	63,0	62,6	60,7
16	61,0	60,0	65,1	64,9	67,2
17	62,0	62,0	68,6	69,6	69,9
18	56,0	61,0	65,9	66,2	68,2
19	60,2	59,0	63,5	62,3	59,8
20	67,5	66,9	71,4	64,5	61,2
21	63,7	62,7	67,1	65,6	61,9
22	64,5	60,9	65,1	63,0	60,9
23	64,7	66,2	68,8	64,6	66,1
24	67,2	65,0	70,4	66,4	62,9
25	65,0	67,6	62,9	60,6	63,1
26	72,9	74,2	76,0	69,1	63,5
27	58,3	63,0	62,5	60,3	60,4
28	62,6	67,4	64,7	63,3	59,7
29	56,9	65,1	68,4	61,3	58,5
30	63,6	68,4	67,6	62,4	61,6

7.22 Zink (mval/l)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	0,022	0,014	0,019	0,019	0,020
2	0,021	0,015	0,014	0,017	0,024
3	0,021	0,020	0,015	0,020	0,023
4	0,020	0,020	0,019	0,025	0,024
5	0,020	0,020	0,017	0,019	0,028
6	0,020	0,017	0,017	0,019	0,029
7	0,024	0,019	0,027	0,029	0,019
8	0,028	0,017	0,027	0,029	0,020
9	0,024	0,021	0,026	0,030	0,016
10	0,025	0,024	0,026	0,036	0,014
11	0,023	0,015	0,026	0,034	0,017
12	0,022	0,017	0,027	0,034	0,014
13	0,010	0,012	0,012	0,020	0,012
14	0,010	0,015	0,017	0,017	0,014
15	0,022	0,016	0,023	0,021	0,015
16	0,006	0,011	0,014	0,021	0,017
17	0,008	0,013	0,013	0,019	0,010
18	0,011	0,014	0,015	0,023	0,012
19	0,015	0,014	0,015	0,018	0,019
20	0,015	0,015	0,020	0,019	0,020
21	0,013	0,013	0,016	0,016	0,020
22	0,014	0,017	0,020	0,017	0,024
23	0,017	0,013	0,020	0,015	0,019
24	0,017	0,014	0,017	0,013	0,018
25	0,021	0,026	0,021	0,017	0,024
26	0,020	0,027	0,021	0,020	0,024
27	0,021	0,031	0,020	0,018	0,022
28	0,017	0,025	0,020	0,018	0,021
29	0,019	0,025	0,021	0,016	0,026
30	0,020	0,027	0,018	0,019	0,023

7.23 Kupfer (mval/l)

n	Abnahmetag	1.Tag	7.Tag	14.Tag	21.Tag
1	0,022	0,017	0,023	0,018	0,025
2	0,019	0,017	0,026	0,022	0,027
3	0,020	0,017	0,023	0,026	0,029
4	0,017	0,015	0,021	0,024	0,028
5	0,019	0,017	0,024	0,023	0,027
6	0,029	0,026	0,029	0,033	0,040
7	0,033	0,024	0,021	0,024	0,020
8	0,031	0,016	0,021	0,021	0,021
9	0,032	0,024	0,027	0,024	0,018
10	0,030	0,025	0,021	0,023	0,018
11	0,032	0,029	0,023	0,023	0,017
12	0,030	0,027	0,022	0,023	0,016
13	0,026	0,021	0,021	0,025	0,022
14	0,021	0,021	0,019	0,019	0,020
15	0,017	0,018	0,024	0,020	0,019
16	0,020	0,021	0,017	0,020	0,022
17	0,040	0,042	0,039	0,034	0,035
18	0,025	0,018	0,016	0,022	0,020
19	0,019	0,019	0,018	0,021	0,023
20	0,032	0,034	0,038	0,036	0,040
21	0,026	0,023	0,024	0,022	0,022
22	0,021	0,020	0,021	0,020	0,024
23	0,021	0,021	0,023	0,021	0,026
24	0,022	0,020	0,016	0,019	0,023
25	0,018	0,018	0,018	0,016	0,016
26	0,021	0,023	0,022	0,023	0,022
27	0,028	0,026	0,025	0,026	0,025
28	0,040	0,043	0,043	0,043	0,036
29	0,021	0,023	0,024	0,020	0,021
30	0,023	0,022	0,020	0,023	0,020

VIII LITERATURVERZEICHNIS

1) BEGEMANN, H.:
Klinische Hämatologie, 2.Aufl.
Stuttgart: Thieme 1975

2) BERGMEYER, H.U.:
Methoden der enzymatischen Analyse, 3.Aufl.
Weinheim/Bergstr.: Chemie GmbH 1974

3) BESSIS, M.:
Living blood cells and their ultra structure
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1973

4) BEUTLER, E., DURON, O.:
Factors influencing the preservation of
red cell ATP on storage
Folia Haemat. (Leipzig) 83, 509-515 (1965)

5) BOYD, L., O'DELL:
Biochemistry of copper
The Med. Clinics of North America 60 (4),
(1976)

6) BREWER, G.J.:
General red cell metabolism,
in: SURGENOR, D.: The red blood cell,
Vol.1, 2.Aufl., 387-426
New York, London: Academic Press 1974

7) BUBE, F.W., SEHRBUNDT, M.:
Transfusionsmedizin
146 ff.
Stuttgart: Schattauer 1972

8) BUDDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie, 4.Aufl.
Berlin, New York: de Gruyter 1974

9) BÜCHER, Th.:
Biochim.: Biochim. biophys.
Acta (Amst.) 1, 292 (1947)

10) BURKHARDT, C.:
Konzentrationsbestimmungen der Metabolite des Citratcyclus im Blut bei Normalbedingungen und unter dem Einfluß von Halothan
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1976

11) BUSCH, H.:
Die Bedeutung des Stabilisators für die Stoffwechselvorgänge der Blutkonserve unter besonderer Berücksichtigung der Elektrolytverschiebung
Bibl. Haemat. 11, 70-78 (1960)

12) CHVAPIL, M.:
Effect of Zinc on cells and biomembrans
The Med. Clinics of North America 60 (4), 799-812 (1976)

13) CLINE, M.J.:
Metabolism of the circulating leukocyte
Physiol. Rev. 45, 674-704 (1965)

14) CRANDALL, E.D., KLOCKE, R.A., FORSTER, L.E.:
Hydroxylion movement across the human erythrocyte membrane
J. Gen. Physiol. 57, 664-683 (1971)

15) CURTIS, H.Ch., POTH, M.:
Clinical Biochemistry
1087 ff.
Berlin, New York: de Gruyter 1974

16) DOKTORANDENKOLLEKTIV DES PHYSIOL. CHEM. INSTITUTS BERLIN:
Das Verhalten von Enzymen und Substraten bei der Konservierung von Blut in verschiedenen Medien
Folia. Haemat. (Leipzig) 78 (4), 620-623 (1962)

17) FAHIEN, L.A., STRMECKI, M.:
Studies of gluconeogenetic mitochondrial enzymes
IV. The conversion of oxalacetate to fumarate by bovine liver mitochondrial malate dehydrogenase and fumarase
Archives of Biochemistry 130, 478-487 (1969)

18) FISCHER, F., FERBER, E., FRITZSCHE, W., WOSEGIEN, F., SPIELMANN, W.:
Erythrozytenstoffwechsel und Blutkonservierung
Bibl. Haemat. 12, 76-93 (1961)

19) FISCHER, H., HAUPT, I.:
Über das cytolysierende Prinzip von Serum-Komplement
Naturwiss. 47, 137 (1960)

20) FLORKIN, M., STOTZ, E.H.:
Comprehensive biochemistry
Vol. 6: Lipids and amino acids and related compounds
Amsterdam, London, New York: Elesevier Publishing Company 1965

21) FOTH, O.:
Untersuchung über die Wirkung eines Histidin-ACD-Stabilisators auf den Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsel von Blutkonserven
Inaugural-Dissertation im Druck

22) FOURNELL, A.:
Biochemische Grundlagen der Wirkung von K-Mg-Aspartat
in: BEER, R., FINSTERER, U.: Biochemische Eigenschaften und Möglichkeiten der klinischen Anwendung von K-Mg-Aspartat
Kolloquium am 15.April 1970 in München
Aulendorf i. Württ.: Editio Cantor KG 1971

23) GABRIO, B.W., FINCH, C.A.:
Erythrocyte preservation:
1. The relation of the storage lesion to in vivo erythrocyte senescence
J. Clin. Invest. 33, 242-247 (1954)

24) GÁRDOS, G.:
The role of 2,3-DPG in the potassium transport of human erythrocytes
Experimenta 22, 308-309 (1966)

25) GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen Geigy, 8.Aufl. Vol.3
Ciba Geigy AG Basel 1979

26) GROBECKER, H., PIECHOWSKI, U.:
Ionenhehalt, Ionentransport und Membran-ATPase der Erythrozyten in Blutkonserven
Zeitschr. f. Klin. Chem., 4.Jahrg.,Heft 3, 126-130 (1966)

27) GRUBER, U.F.:
Blutersatz
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1968

28) GRUNDMANN, G., FISCHER, R.:
Beitrag zur Alterung von Blutkonserven
Dtsch. Med. Wschr. 78.Jg, 1226-1228(1953 II)

29) HALSRED, J.A., SMITH, J.C., IRWIN, J.R. u. J.:
A cospectus of research on zinc requirements of man
J. Nutrition 104 (3), 345-368 (1974)

30) HAUG, H., PUSCH, H.J., GASTHOF, A., GASTHOF, E.:
Metabolische Veränderung in gelagertem Konservenblut, Alterung von ACD-Blut unter besonderer Berücksichtigung von ATP, Lactat- und Pyruvatgehalt
Fortschr. Med. 90 (24), 862-863
(31.Aug. 1972)

31) HELLER, W., BRÜCKNER, R., HIGI, M., JUNGER, H.:
Die Bedeutung des Kalium-Magnesium-Aspartats einschließlich der Spurenelemente für die operative Medizin
in: FREY, R.: Sonderdruck aus Spurenelemente (Physiologie, Pathobiochem., Therapie)
Stuttgart: Schattauer 1979

32) HENKIN, R.I., AGARWAL, R.P.:
Is histidine the prime transport agent for zinc in humans?
in: PARTSCH, G., BATSFORD, S.: Histidine II, Laboratory and clinical aspects - Therapeutic use of histidine and zinc
Stuttgart: Thieme 1980

33) HEYDE, E., AINSWORTH, S.:
Kinetic studies on the mechanism of the malate dehydrogenase reaction
J. Biol. Chem. 243 (3), 2413-2423 (1968)

34) HURN, B.A.L.:
Storage of blood
London: Academic Press 1968

35) JACOBASCH, G., MINAKAMI, S., RAPOPORT, S.M.:
Glycolysis of the erythrocyte
in: YOSHIKAWA, H., RAPOPORT, S.M.: Cellular and molecular biology of erythrocytes, 55-92
München, Wien, Baltimore: Urban u. Schwarzenberg 1974

36) JACOBASCH, G., RADERECHT, H.-J.:
Die Veränderung der Enzymkapazitäten von Hexokinase, Phosphofructokinase und Pyruvatkinase roter Blutzellen bei Konservierung in ACD- und citratfreien Stabilisatoren
Acta biol. med. german. 17, 275-284 (1966)

37) JAENICKE, L., LYNEN, E.:
Coenzyme A, Table of enzymes requiring CoA or CoA derivates
in: BOYER, P.D., LARDY, H., MYRBÄCK, K.:
The enzymes, Vol. 3, 65-86
New York, London: Academic Press 1960

38) von JAGOW, G.:
Der Einfluß von DL-Magnesium-Zink-Aspartat und Inzolen auf die Energieausbeute der oxydativen Phosphorylierung
in: KRONSCHWITZ, H.: Kalium-Magnesium-Zink-Asparat, 15. Kolloquium am 15.März 1975 in Frankfurt/Main
H. Kronschwitz, St. Markus-Krankenhaus Anästhesie-Abt., 6 Frankfurt/Main 50

39) JUNGER, H.:
Bluttransfusion und Empfängerorganismus
Stuttgart: Thieme 1976

40) KLÄGER, G.:
Untersuchung über die Wirkung des Magnesium-Aspartat-ACD-Stabilisators auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die Sauerstofftransportfunktion von Blutkonserven
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1978

41) KNAUS, G.:
Inaugural-Dissertation in Vorbereitung
Tübingen

42) KÖHLER CHEMIE:
schriftl. Mitteilung
Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Neue Bergstr. 6146 Alsbach/Bergstr.

43) KONTOS, J.S., FISCHER, W.M., THEWS, G.:
Die Veränderung der Sauerstofftransportfunktion und des Säuren-Basen-Status von unterschiedlich stabilisiertem Konservenblut
Klin. Wochenzeitschr. 45 (23), 1203-1208 (1.Dez. 1967)

44) KOPPLE, J.D., FIGUERO, W.G., SWENDESEID, M.E.:
Histidine, an essential amino acid in adult humans
in: KLUTHE, R., KATZ, N.R.: Histidine I, Metabolism, Clinical aspects, Therapeutic use, 8-19
Stuttgart: Thieme 1979

45) KREBS, H.A.:
The equilibrium constants of the fumarase and aconitase systems
Biochem. J. 54, 78-82 (1953)

46) KUHNLE, P.:
Das Verhalten der Substrate des Citratcyclus im Konservenblut
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1976

47) LA CELLE, P.L., ROTHSTEIN, A.:
The passive permeability of the red blood cell to cations
J. Gen. Physiol. 50 (1), 171-188 (1967)

48) LEE, P.W.R., GREEN, M.A., LONG III, W.B., CILL, W.:
Zinc and wound healing
Surg., Gyn. and Obstetrics 143, 555-560 (Oct. 1976)

49) LEHNINGER, A.:
Biochemie
Weinheim: Verlag Chemie GmbH 1977

50) LÖHR, G.W., WALLER, H.D.:
Zellstoffwechsel und Zellalterung
Klin. Wochenzeitschr. 37 (16), 833-843 (Aug. 1959)

51) LÖHR, G.W., WALLER, H.D.:
Zur Biochemie der Erythrozytenalterung
Folia Haemat. 78 (3), 385-408 (1972)

52) LUTZEYER, W.:
Die Citratstabilisatoren
Bibl. haemat. 11, 5-43 (1960)

53) Mc CULLOUGH, J., BENSON, S.J., YUNIS, E.J., QUIE, P.G.:
Effect of blood-banc storage on leucocyte function
The Lancet 2 (634), 1333-1337 (Dec. 1969)

54) MINAKAMI, S., TOMODA, A., TSUDA, S.:
Acceleration of red cell glycolysis by citrate due to the elevation of intracellular pH
in: VII. Internationales Symposium über Funktion und Struktur der Erythrozyten, Berlin 22.-25.Aug. 1973, 53-55
Berlin: Akademie Verlag 1975

55) MÜNCHEN, I.:
Aspartat, Zur klinischen Bedeutung von Inzolen
Dr. I. München, Zentralkrankenhaus, St. Jürgenstr., allg. Anästhesieabt., Hansestadt Bremen, 1977

56) MUNZ, H.:
Stoffwechseluntersuchungen in ACD-stabilisiertem Vollblut unter Zusatz von Histidin
Inaugural-Dissertation im Druck

57) NAKAO, M.:
ATP-requiring phenomena in red cell membrans
in: YOSHIKAWA, H., RAPOPORT, S.M.: Cellular and molecular biology of erythrocyctes
München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg 1974

58) OCHOA, S.:
Enzymic mechanisms in the citric acid cycle
Advances in Enzymology 15, 183-270 (1954)

59) PANIKER, N.V., BEUTLER, E.:
Pyruvate effect in maintenance of ATP and 2,3-DPG of stored blood
J. of labr. and clin. medicine 78 (3), 472-482 (Sept. 1971)

60) PASSENNEAU, J.V., LOWRY, O.H.:
P-Fructokinase and the control of the citric acid cycle
Biochem. and Biophys. Research Comm. 13 (5), 372-379 (1963)

61) PASSOW, H.:
Die Ionenpermeabilität roter Blutkörperchen
Bibl. Haemat. 12, 111-136 (1960)

62) PRASAD, A.S.:
Zinc metabolism in health and disease
in: PARTSCH, G., BATSFORD, S.: Histidine II, Laboratory and clinical aspects - Therapeutic use of histidine and zinc, 52-70
Stuttgart: Thieme 1980

63) PRASAD, A.S., OBERLEANS, D., MILLER, E.R., LUECKE, R.W.:
Biochemical effects of zinc difficiency, Changes in activities of zinc-dependant enzymes and ribonucleic acid and desoxyribonucleic acid content of tissues
J. of labor. and clin. medicine 77 (1), 144-149 (1971)

64) PREISSLER, H., STEGMANN, E.-M., ROIGAS, H.:
Das Verhalten einiger membrangebundener Enzyme von Erythrozyten während der Blutkonservierung
Folia Haemat. (Leipzig) 95 (4), 449-455 (1971)

65) RADERECHT, H.J.:
Stoffwechsel der Blutzellen und seine Beeinflussung unter Konservierungsbedingungen
Folia Haemat. (Leipzig) 93 (2), 117-183 (1969)

66) RAPOPORT, S.M.:
Medizinische Biochemie
Berlin: Verlag Volk und Gesundheit 1977

67) RAPOPORT, S.M.:
Reifung und Alterungsvorgänge in Erythrozyten
Folia Haemat. (Leipzig) 78, 362-381 (1962)

68) RAPOPORT, S., ABABEI, L.:
Die Enzymregulation auf dem Niveau der Lactat-oxydoreductase. NADH u. NADPH-Oxydasen sowie NADP-reaktive Lactat-oxydoreductase in roten Blutzellen
Acta. biol. med. Germ. 13, 852-864 (1964)

69) RAUEN, H.M.:
Biochemisches Taschenbuch, 2.Teil, 2.Aufl.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1964

70) RICK, W.:
Klinische Chemie und Mikroskopie, 5.Aufl.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1977

71) RIORDAN, J.F.:
Biochemistry of zinc
The Med. Clinics of North America 60,
661-674 (1976)

71) RING, K.:
Biochemische Grundlagen des aktiven Aminosäurentransports
in: HUTSCHENREUTER, K.: Kalium-Magnesium-Aspartat mit Beiträgen zur metabolischen Bedeutung des Zink, 5-34
Kolloquium am 18.März 1972 in Homburg/Saar

73) RING, K., GRIMM, E., SCHWARZ, M.:
Wechselwirkungen zwischen L-Aspartat und Kaliumionen beim Transport in lebende Zellen
in: KRONSCHWITZ, H.: Kalium-Magnesium-Zink-Aspartat, 15. Kolloquium am 15.März 1975
in Frankfurt/Main, 3-22
H. Kronschwitz, St.-Markus-Krankenhaus,
Anästhesie-Abt., 6 Frankfurt/Main 50
1975

74) ROODYN, D.B.:
Enzyme cytology
London, New York: Academic Press 1967

75) SACHS, J.R., PHILIP, A., KNAUF u. PHILIP B. DUNHAM:
Transport through red cell membranes
in: SURGENOR, D.: The red blood cell,
2. Aufl., Vol. 2, 649
New York, London: Academic Press 1974

76) SACHS, J.R., WELT, L.G.:
The concentration dependence of the active potassium transport in the human red blood cell
J. Clin. Invest. 46 (1), 65-76 (1967)

77) SCHAIBLE, H.-G.:
Stoffwechseluntersuchung in konserviertem Vollblut unter Zusatz von Magnesium-Aspartat
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1978

78) SEELING, W., AHNEFELD, F.W., DICK, W.:
Der Einfluß des Bioelements Zink auf Gewebsneubildung und Wundheilung
Med. Welt 27 (51), 2471-2475 (1976)

79) SIMKIN, P.A.:
Histidine and zinc metabolism in rheumatoid arthritis
in: KLUTHE, R., KATZ, N.R.: Histidine I Metabolism, Clinical aspects, Therapeutic use
Stuttgart: Thieme 1979

80) SOMMERKAMP, H.:
Untersuchungen an Blutkonserven: Blutgase und Elektrolyte
Klin. Wochenzeitschr. 40 (6), 298-303 (1962)

81) SPIELMANN, W., SEIDL, S.:
Einführung in die Immunhämatologie und Transfusionskunde, 1.Aufl.
Weinheim/Bergstr.: Verlag Chemie 1971

82) STIGGE, V., LUN, A., ZIEMER, S., STRAUß, D., RADERECHT, H.J.:
Weitere Optimierung der ACD-AG-Konservierungslösung für Blut
1. Verbesserung der Sauerstofftransportfunktion der Erythrozyten durch Zusatz von Pyruvat und Xylit
Folia Haemat. (Leipzig) 101 (2), 256-268 (1974)

83) WEED, R.J., BOWDLER, A.J.:
Metabolic dependence of the critical hemolytic volume of human erythrocytes: Relationship to osmotic fragility and autohemolysis in hereditary spherocytosis and normal red cells
J. Clin. Invest. 45 (7), 1137-1149 (1966)

84) WEED, R.J., LA CELLE, P., MERRIL, E.W.:
Metabolic dependence of red cell deformability
J. Clin. Invest. 48, 795-809 (1969)

85) WILLENEGGER, H.:
Historisches und Grundsätzliches zur Frage des idealen Stabilisators
Bibl. Haemat. 11, 4-15 (1960)

LEBENSLAUF

Am 20.11.1955 wurde ich, Ute Groß, als Tochter des Erich Groß und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Dahringer, in Ettlingen/Karlsruhe geboren.
Ich wurde 1962 in die Volksschule in Muggensturm, wo ich mit meinen Eltern lebte, eingeschult. 1966 wechselte ich auf das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Rastatt, wo ich 1975 das Abitur bestand. Im WS 1975/76 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Bochum, von wo ich im WS 1977/78 an die Universität Tübingen wechselte. Das Physikum legte ich dann im Frühjahr 1978 in Tübingen ab. Im Frühjahr 1979 bestand ich den 1. und im Frühjahr 1981 den 2. Teil des Staatsexamens. Das Praktische Jahr absolvierte ich in Stuttgart am Diakonissen-Krankenhaus mit dem Wahlfach Pädiatrie am Olga-Hospital. Den schriftlichen und mündlichen Teil des 3. Teils des Staatsexamens legte ich am 5. und 14. Oktober 1982 ab.